Funikuläre Myelose
Ein Beitrag zur psychiatrisch-neurologischen Symptomatik des B_{12} Mangels

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

Bernhard Rößler

Saarbrücken
1971

Druck:
Universitätsbibliothek Saarbrücken

AUS DER UNIVERSITÄTS-NERVENKLINIK HOMBURG/SAAR

Direktor: Professor Dr. med. H.-H. Meyer

FUNIKULÄRE MYELOSE.

Ein Beitrag zur psychiatrisch-neurologischen Symptomatik des B_{12} Mangels.

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

1970

vorgelegt von

Bernhard Rößler

geb. am 12. 11. 1941 in Karlsruhe

Dekan: Professor Dr. med. H. Kulenkampff

Referent: Professor Dr. med. H.-H. Meyer

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Die mündliche Promotionsprüfung wurde am 9.3.1971 abgelegt

Meinen Eltern in Dankbarkeit

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
I	Geschichtliches zur Entdeckung des Krankheitsbildes "Funikuläre Myelose"	1 - 5
II	Anatomisch-pathologische Erscheinungsformen der funikulären Myelose	6 - 11
III	Aetiologie der Funikulären Myelose und B 12-avitaminotischen Psychose	12 - 26
IV	Chemie und Physiologie der B 12 Vitamine	27 - 41
	1. Molekül und Struktur	
	2. Vorkommen - Tagesbedarf - Körpervorrat	
	3. Vitamin B 12 - Resorption	
	4. Biochemische Funktionen	
	5. Hypothesen über Pathogenese der funikulären Entmarkung	
V	Diagnostik eines Vitamin B 12 - Mangels	41 - 55
	1. Faecesexkretions-Test	
	2. Urinexkretions-Test (Schilling-Test)	
	3. Leberinkorporations-Test	
	4. Plasmakonzentrations-Test	
	5. Ganzkörperretentions-Test	
	6. Ergebnis und Auswertung von 366 durchgeführten Ganzkörperretentions-Testen	

		Seite
VI	Kasuistik von 47 Patienten mit Funikulärer Myelose beziehungsweise B 12 - avitaminotischer Psychose	55 - 81
VII	Auswertung der Fälle und Literaturvergleich	82 - 100

1. Geschlechtsverteilung - Altersverteilung - Zeitdauer bis zur stationären Aufnahme
2. Magenanamnese und Magenuntersuchungen
3. Neurologische Symptomatik
4. Hämatologischer Befund
5. Liquoruntersuchungen
6. Elektro-Enzephalogramm
7. Psychische Störungen (B 12 - avitaminotische Psychose)

VIII	Therapie der funikulären Myelose	100 - 103
IX	Zusammenfassung	104 - 106
X	Schrifttum	107 - 129

I Geschichtliches zur Entdeckung des Krankheitsbildes "Funikuläre Myelose"

Die Entdeckung der funikulären Spinalerkrankung vollzog sich nicht in einem Akt, und es ist deswegen vielleicht besser, von einer Entdeckungsgeschichte zu reden. Diese zeigt in ihrem zeitlichen Verlauf immer wieder die Problematik dieser Rückenmarkserkrankung auf, eine Problematik, die die verschiedensten Anschauungen und Diskussionen über Pathologie, nosologische Einordnung, ätiologische Faktoren und Pathogenese deutlich zum Ausdruck bringt. Unter Berücksichtigung gerade der letztgenannten Punkte kann man sogar sagen, daß die Entdeckungsgeschichte bis heute noch nicht abgeschlossen ist. Schon ADDISON wies 1849 bei der ersten Schilderung der nach ihm und Biermer benannten perniciösen Anämie darauf hin, daß diese nicht nur von erheblichen neurologischen Störungen, sondern auch häufig von psychischen Veränderungen begleitet sein kann (3).

WESTPHAL publizierte 1878 unter dem Thema: "Über combinirte (primäre) Erkrankungen der Rückenmarksstränge" vier Krankheitsbeobachtungen mit ausführlicher Schilderung der Symptomatik, des klinischen Verlaufes sowie des Sektionsbefundes, die wir heute einwandfrei als Spätstadien der funikulären Spinalerkrankung be-

trachten müssen (172). Zwei dieser Fälle wiesen eine Anämie auf.

Im selben Jahr berichteten KAHLER und PICK in einer Schrift über "combinirte Systemerkrankungen des Rückenmarkes" von einem Fall mit hochgradiger, zum Tode führende Anämie (98). LEICHTENSTERN beobachtete sechs Jahre später vermeintlich Tabeskranke, welche im weiteren Verlauf ihrer Erkrankung "unter den Symptomen der perniciösen Anämie zu Grunde gingen" (111).

Der entscheidende und für die weitere Entwicklung richtungsgebende Hinweis wurde jedoch von LICHTHEIM 1887 gegeben. Der Königsberger Internist berichtete in diesem Jahr auf dem Kongress für innere Medizin zum ersten Mal über Rückenmarksveränderungen im Zusammenhang mit der perniciösen Anämie und schilderte die dabei auftretenden Symptome (112). Im weiteren beschäftigt sich vor allem MINNICH, ein Schüler von Lichtheim, mit den im Laufe der perniciösen Anämie beobachteten Spinalerkrankungen. In drei Arbeiten zu diesem Thema brachte er an Hand von zahlreichen Fällen ein recht genaues Bild der klinischen Symptomatologie sowie der pathologisch-anatomischen Verhältnisse heraus. Er glaubte, daß sowohl die Blut- als auch die Rückenmarkserkrankung eine gemeinsame Entstehungsursache hätten und dachte dabei

an ein Toxin, welches im Intestinaltract entstehen könnte (118, 119, 120). Zur gleichen Zeit stellte EISENLOHR eine direkte Beziehung zwischen der Schleimhautatrophie des Verdauungstraktes und den bekannten Rückenmarksveränderungen dar (43). NONNE, der sich ebenfalls eingehend mit dem Thema beschäftigt hat, versucht die bei "letaler Anämie" auftretende Spinalerkrankung von den systematischen und pseudosystematischen Strangerkrankungen abzutrennen, bei denen die oft gefundene Anämie entweder zufällig oder sekundärer Natur war (124). Später beschrieb er die gleichen funikulären Herde auch bei anderen kachektisierenden Krankheiten (125). Im wesentlichen wurde also durch die Beobachtungen und Erkenntnisse von LICHTHEIM, MINNICH und NONNE die Entdeckung der "anämischen Spinalerkrankung" eingeleitet.

Die für das Ausland grundlegende Arbeit erschien 1900 in England von RUSSEL, BATTEN und COLLIER unter dem Thema: Subacute combined degeneration of the spinal cord. Mit diesem Begriff wurde eine Krankheit herausgearbeitet und erkannt, die keineswegs immer mit perniciöser Anämie verbunden sein muß (141). Die von ihnen gewählte Bezeichnung hat sich im englisch sprechenden Sprachraum bis heute behauptet, wohingegen sich in Deutschland eine lebhafte Diskussion über die richtige Benennung

abspielte.

HENNEBERG wählte 1903 den Ausdruck "funikuläre Myelitis" (82) und erklärt später, daß dieser Begriff niemals gleichbedeutend mit Rückenmarksentzündung gelten solle, was man ihm vorgeworfen hatte, sondern in Analogie zu der damaligen Bezeichnung der degenerativen Myelitis gewählt sei (83). Erst nachdem auf Grund des modernen Entzündungsbegriffes der Begriff Myelitis stark eingeengt wurde, schlug HENNEBERG die Bezeichnung "Funikuläre Myelose" vor, wobei er entsprechend dem Bild der Nephrose vorwiegend die degenerative Veränderung zum Ausdruck bringen wollte, wie sie ihm schon bei der Niere bekannt war (83).

SPIELMEYER setzte sich 1914 mit der Diagnose "Entzündungen bei Erkrankungen des Nervensystems" in einer Arbeit ausführlich auseinander und prägt den von nun an gebrauchten Begriff der "funikulären Spinalerkrankung", da er die Bezeichnung funikuläre Myelitis für irreführend, wenn nicht falsch hielt (161). HENNEBERG wiederum lehnte diese Benennung als "sehr wenig prägnant" ab, da sie nichts weiter besage, als daß sich an den Strängen ein Krankheitsprozess abspiele (83). So werden die Bezeichnungen funikuläre Myelose und funikuläre Spinalerkrankung

heute gleichartig als Synonyma abwechselnd gebraucht.

Einige andere Namen seien nur kurz erwähnt: anämische Spinalerkrankung (NONNE, 124, 125), funikuläre Sklerose (SCHRÖDER, 150), diffuse cerebrospinale Degeneration (KROLL, 106).

Durch umfangreiche monographische Zusammenstellung und kritische Bearbeitungen konnten die morphologischen Forschungen durch BREMER 1936 und BODECHTEL 1939 zu einem vorläufigen Abschluß gebracht werden (17, 25). Dabei konnten sie in vielen Punkten auf die klassischen Arbeiten von MINNICH, SPIELMEYER, NONNE und HENNEBERG zurückgreifen. Offen blieb lediglich die Diskussion, inwieweit Gehirn und periphere Nerven beteiligt sind. Gerade die von KROLL gewählte Bezeichnung der "diffusen cerebrospinalen Degeneration" weist auf die auch von anderen Autoren beschriebenen Befunde hin (106). BREMER selbst erwähnt, daß "das Gehirn an der Erkrankung nicht so unbeteiligt sei, wie man früher annahm" (95). Die letzte umfassende Monographie über die funikuläre Spinalerkrankung stammt von ERBSLÖH (1958) (45).

II Anatomisch-pathologische Erscheinungsformen der funikulären Myelose

Wie schon aus den Bezeichnungen funikuläre Myelose und funikuläre Spinalerkrankung hervorgeht, stellen vor allen Dingen die langen Strangsysteme des Rückenmarks den Manifestationsort der Schädigung dar. Dabei sind äußerlich kaum Veränderungen am Rückenmark festzustellen (18, 130). Lediglich bei frischen Prozessen kann es durch Volumenzunahme der Rückenmarkssubstanz zu einer geringen Schwellung kommen (91, 184).

Der histologische Befund ist sehr charakteristisch. Er wird bestimmt durch multiple und herdförmige Entmarkungen innerhalb der weißen Substanz des Rückenmarks, mit einer topistischen Bevorzugung der langen Bahnen. Die Primär- oder Elementarläsion, der funikuläre Herd, entsteht durch einen örtlichen Markscheidenschwund und ist relativ unscharf begrenzt (17, 18, 45). Diese kleineren Herde haben eine große Neigung, allmählich zu konfluieren und miteinander zu verschmelzen. Es entsteht eine sogenannte "Lückenfeldbildung" oder ein "status spongiosus", seit SPIELMEYER ein Hauptmerkmal der funikulären Spinalerkrankung (160). BODECHTEL hat diese beiden Begriffe in einer Bezeichnung zum sogenannten "spongiösen Lückenfeld" zusammengefaßt, das bei längerem

Bestehen "sklerosiert" (17, 18).

Lange wurde die Frage diskutiert, ob zuerst das Axon oder die Myelinscheide zu Grunde gehe. BREMER war 1933 noch der Ansicht, daß wohl beide gleichzeitig zerfielen, heute herrscht dagegen kaum noch ein Zweifel, daß der Entmarkungsprozess, das heißt die Entblößung der Axone von ihrem Markscheidenmantel, dem Untergang der Achsenzylinder vorausgeht (17, 18, 25, 45). So kann man in ganz frischen Herden mit partieller Entmarkung noch Axone finden, die weitgehend erhalten sind (45). Dies erklärt auch die unter Vitamin B_{12}-Therapie zu beobachtenden Besserungen des klinischen Bildes.

Obwohl die Lokalisation des Prozesses Schwerpunkte bildet und insgesamt charakteristisch erscheint, läßt sich dennoch kein einheitliches Entmarkungsmuster aufstellen, sondern es bietet sich von Fall zu Fall ein unterschiedliches und individuell gestaltetes Bild. ERBSLÖH spricht deshalb von der "Launenhaftigkeit" des Prozesses (45). Ganz im Vordergrund stehen die Hinterstränge, die vor allem im Hals- und oberen Brustmarkbereich in der Regel am stärksten betroffen sind. Eine nennenswerte Erkrankung in anderen Teilen des Rückenmarkquerschnittes ohne Beteiligung

der Hinterstränge gibt es bei der funikulären Spinalerkrankung nicht (45). Nach dem Hinterstrangkomplex sind besonders die Seitenstränge Sitz des Entmarkungsprozesses. Hierbei weisen die Kleinhirnseitenstrangbahnen eine stärkere Mitbeteiligung auf als die zwar regelmäßiger, aber weniger stark befallenen Pyramidenbahnen. Vom übrigen Rückenmarksquerschnitt ist nur die Gegend der Pyramidenvorderstränge häufiger mitbetroffen (45). Weshalb gerade diese Bahnen eine "örtliche Vulnerabilität" (BREMER, 25) aufweisen und bevorzugt den Ort der Hauptausdehnung darstellen, ist nach wie vor ungeklärt.

Nach cranial reichen die Markscheidenausfälle bis dicht an die Hinterstrangkerne heran, nach caudal laufen die Entmarkungsherde in der Tiefe des lumbosacralen Übergangs allmählich aus und endigen hier meist ausgesprochen "kleckerweise" (45).

Um innerhalb der großen Variabilität der Prozessausbreitung ein gewisses Entmarkungsmuster eventuell bestimmten klinischen Verlaufsformen zuordnen zu können, teilt BREMER das neurohistologische Erscheinungsbild sowie den Lokalisationstyp jeweils grobschematisch in drei Hauptbefunde ein:

nach der Histologie:	nach den betroffenen Bahnen:
Herdform	Hinterstrangtyp (= tabif. Typ)
Diffuse Form	Kombinierter Typ (Hinter- und Seitenstrang)
Mischform	Generalisationstyp (mehr oder weniger ges. Rückenmarksqu.)

Dabei ist grundsätzlich jede Kombination möglich (45). Das sogenannte Querschnittssyndrom der funikulären Spinalerkrankung zum Beispiel, kann sicher dem Generalisationstyp mit diffuser Entmarkungsform zugeschrieben werden. Schon früh hat man versucht, analoge cerebrale Herde bei der funikulären Myelose zu finden, um ein morphologisches Substrat als Erklärung für die "Perniciosa Psychose" gewinnen zu können (184). Die Beiträge, die dazu geliefert wurden, waren recht unterschiedlich. Zusammenfassend kann man heute sagen, daß im Großhimmark ebenfalls gelegentlich kleine, herdförmige Markscheidenausfälle gefunden werden, die denen der spinalen Veränderungen entsprechen dürften (17, 18, 25, 27, 91, 145). Eine direkte, kausale Beziehung zwischen den Entmarkungsherden im Hemisphärenmark und der Psychose besteht allerdings nicht (17, 18, 45). Das hatten auch schon die vergleichend klinisch-anatomischen Untersuchungen von WOLTMANN 1924 deutlich gezeigt (186). Kommt es allerdings

zu einer allgemeinen Atrophie des Gehirns mit mäßigem Hydrocephalus, die auch im Luftenzephalogramm nachweisbar ist, dann wird eine schwere hirnorganische Wesensänderung nicht ausbleiben (45, 46). Eine Opticusatrophie wird in ca. 4 - 5% der Fälle mit funikulärer Spinalerkrankung beobachtet (23, 27, 44, 45).

Gar nicht so selten kommt es zu einer Mitbeteiligung der peripheren Nerven, die nach ERBSLÖH beim "funikulären Symptomenkomplex" auf dem Boden komplexer Avitaminosen und Mangelerscheinungen besonders häufig anzutreffen ist (18, 25, 27, 45, 46, 128, 156). Mit Hilfe der Elektromyographie konnte eine peripher-neurogene Schädigung in neuerer Zeit schon öfters in vivo objektiviert werden (46, 128, 156). MAYER stellte 1965 bei Patienten, deren Serum - B_{12}-Spiegel unter dem Normwert lag und die gleichzeitig neurologische Symptome aufwiesen, fest, daß die Leistungsgeschwindigkeit der afferenten und efferenten Nerven deutlich herabgesetzt war. Sie normalisierte sich nach 6 - 12monatiger Vitamin B_{12}-Therapie (115). Interessant sind in diesem Zusammenhang die zahlreich durchgeführten Beobachtungen am Tier selbst nebst Tierversuchen.

SCHERER, der sich eingehend mit den Erscheinungen der funiku-

lären Myelose bei Affen befaßt hat, hat seine eigenen Beobachtungen und weitere Fälle aus der Literatur 1944 monographisch zusammengetragen (146, 147). Dabei stellt er übereinstimmend mit anderen Autoren fest, daß bei Affen mit funikulären Rückenmarksprozessen das Großhirnmark und der fasciculus opticus wesentlich stärker vom Entmarkungsprozess betroffen sind als beim Menschen. Auch die Beteiligung von peripheren Nerven scheint beim Affen ausgeprägter zu sein. SCHERER nennt daher dieses Gesamtbild des Markscheidenuntergangs beim Affen "Leuko-Encephalomyelose" (147).

LEHOCZKY et al., die 1967 Ratten einer 13wöchigen B_{12}-freien Ernährung unterzogen, fanden ebenfalls sowohl Schädigungen der peripheren Nerven als auch ZNS-Veränderungen, die denen der funikulären Myelose beim Menschen entsprechen (110).

III Ätiologie der Funikulären Myelose und der B_{12}-avitaminotischen Psychose

Während die morphologischen Veränderungen wie auch die klinische Symptomatik relativ schnell erkannt wurden und zu einer festumrissenen Vorstellung führten, blieben Pathogenese und Ätiologie am längsten im dunkeln und sind letztlich bis heute noch nicht vollständig geklärt.

LICHTHEIM, der sich als erster mit der funikulären Spinalerkrankung als besonderem Prozess beschäftigte, sah sie ganz im Zusammenhang mit der gleichzeitig bestehenden Blutarmut und war deswegen der Meinung, daß dadurch das Rückenmark toxisch-degenerativ geschädigt werde (112).

MINNICH dachte pathogenetisch an ein Toxin, das sowohl der Blut- als auch der Rückenmarksveränderung zugrunde liegen mußte (118, 119, 120). Dieser Vorstellung einer toxischen Ätiologie schlossen sich später in mehr oder weniger abgewandelter Form zahlreiche Autoren an. So stellte HENNEBERG 1924 fest, daß fast alle Autoren in einer Toxinwirkung die Ursache der funikulären Myelose sähen, während er seinerseits die Vermutung äußerte, "daß nicht ein Gift, sondern der Mangel an für den Stoff-

wechsel der spinalen Nervenfasern wichtigen Stoffen das wirksame Moment darstelle." (83) Angeregt wurde er zu dieser Feststellung vor allem durch die Arbeit von MODES, der als Ursache der funikulären Myelose eine Avitaminose bei einseitiger Kost und Unterernährung angab sowie von CASSIRER, der die gleiche Beobachtung gemacht hatte (29, 122). BREMER kam 1933 in seiner Monographie zu dem Schluß, daß es sich bei den funikulären Veränderungen um Kapillarschädigungen handelte, obgleich auch ihm auffiel, daß die sogenannten Zehrkrankheiten häufig Avitaminosen darstellten (25). Auch BODECHTEL erwähnte 1939 das häufige Zusammentreffen von funikulärer Spinalerkrankung und Avitaminosen und verwies in diesem Zusammenhang auf die von SCHOB und SCHERER gemachte Beobachtung bei Pavianen, die nach längerer Zeit Gefangenschaft typische funikuläre Rückenmarksprozesse aufwiesen, die ebenfalls durch Vitaminmangel verursacht sein sollten (17, 146, 149). Eine weitere pathogenetische Richtung wurde durch eine Art Schrittmachertheorie vertreten, die die funikuläre Myelose als fakultative Zweitkrankheit bei fast jedem konsumierend-kachektischen Prozess ansah. Als klassische Grundlage dieser Richtung diente die "Historische Notiz" von SCHULZE über die Degenerationsherde im Rückenmark bei Zehrkrankheiten (146). So gibt es im Laufe der Geschichte kaum eine Krankheit, die nicht da-

für angeschuldigt worden ist. ERBSLÖH fand in der Literatur nicht weniger als 64 sogenannte Schrittmacherkrankheiten für die funikuläre Spinalerkrankung (45). Darunter sind auch zahlreiche Krankheitsbilder, die sich nach unseren heutigen Erkenntnissen mehr oder weniger eng mit der funikulären Myelose in symptomatischen Zusammenhang bringen lassen, wie Dünndarmerkrankungen, Bothriocephalus, Alkoholismus u. a. m. Die "Wirkstoffmangeltheorie" (ERBSLÖH, 45), die schon von HENNEBERG bekannt war, erfuhr mit der Entdeckung von MINOT und MURPHY 1926 eine wichtige Stütze. Sie entdeckten, daß durch eine Diät mit Rohleber die perniciöse Anämie schnell und günstig beeinflußt werden konnte, und beobachteten am Ende der ersten Woche einen Retikulozytenanstieg mit nachfolgender Zunahme der Erythrozyten (121). Unter dem Eindruck dieser Entdeckung beschäftigten sich CASTLE und Mitarb. eingehend mit der Magenfunktion bei Perniciosakranken. Sie konnten zeigen, daß mit normalem Magensaft angedautes Fleisch bei Perniciosakranken den gleichen therapeutischen Effekt hatte wie die von MINOT und MURPHY angegebene Diät mit Rohleber. Dabei war Fleisch allein genauso wirkungslos wie normaler Magensaft. Aus diesen Beobachtungen schlossen sie, daß sich der erytropoetische Wirkstoff aus zwei Komponenten zusammensetzen müsse: einem intrinsic factor im Magensaft und einem extrinsic factor in der Nahrung

(30, 31, 32). 1948 gelang RICKES, BRINK, KONINSKY, WOOD und FOLKERS in Amerika sowie unabhängig von dieser Gruppe L. SMITH in England fast gleichzeitig die Isolierung einer roten, kobalthaltigen und kristallisierenden Substanz, die als Vitamin B_{12} bezeichnet wurde und sich schon bald mit dem von CASTLE bezeichneten extrinsic factor identisch erwies. Damit war die Schlüsselsubstanz der funikulären Myelose bekannt, aber es dauerte noch Jahre, bis sie als solche erkannt wurde.

Nach den ausgezeichneten Erfolgen, welche die Einführung der Leberbehandlung bei der perniciösen Anämie zeigte, lag es nahe, die Lebertherapie auch bei der funikulären Spinalerkrankung zu versuchen. Die Hoffnungen wurden jedoch sehr enttäuscht. Die Mißerfolge sind heute um so leichter zu erklären, da die Dosierung und die Zeitspanne einer notwendigen B_{12}-Behandlung bekannt sind. Außerdem hatte man, sicher verführt durch den Effekt der Leberwirkung auf das Blutbild, einen ähnlichen Erfolg in derselben, relativ kurzen Zeit auch bei der funikulären Spinalerkrankung erwartet.

Erst nachdem die Lebertherapie auch nach Normalisierung des Blutbildes konsequent weitergeführt wurde und zusätzlich injizierbare Leberpräparate zur Verfügung standen, wurden erste Erfolge gemeldet (18, 25, 55, 162, 181). Diese sind jedoch heute, retrospek-

tiv gesehen, sehr kritisch zu betrachten, da die Konzentration von Vitamin B_{12} als wirksames Prinzip in den Leberpräparaten viel zu gering war (58). Vor allem dann, wenn sie zudem noch oral verabreicht wurden, dürfte es sich kaum um therapeutische Erfolge als vielmehr um rein zufällig auftretende Spontanremissionen gehandelt haben, da bekanntermaßen der funikulären Spinalerkrankung fast immer eine B_{12}-Resorptionsstörung zugrunde liegt. Nach der Isolierung von Vitamin B_{12} wurde der therapeutische Effekt nicht nur bei der perniciösen Anämie, sondern auch bei der funikulären Myelose durch HALL, KRUSEN und WOLTMAN in Amerika nachgewiesen (68). Damit konnte die Schlüsselstellung des Vitamin B_{12} in der Pathogenese der funikulären Spinalerkrankung auch ex juvantibus bestätigt werden. Endgültige Sicherheit über das Vorliegen eines Vitamin B_{12}-Mangels als Ursache erbrachte jedoch der von SCHILLING 1953 aufgezeigte Test, mittels radioaktiv markierten B_{12} über die Urinexkretion den resorbierten Anteil einer Testdosis zu bestimmen (143). Die Ursachen, welche zu einem Vitamin B_{12}-Mangel führen, die klinische Symptomatik sowie der biochemische Zwischenschritt sind in folgendem Schema, modifiziert nach HEINRICH, dargestellt (76) (Abb. 1).

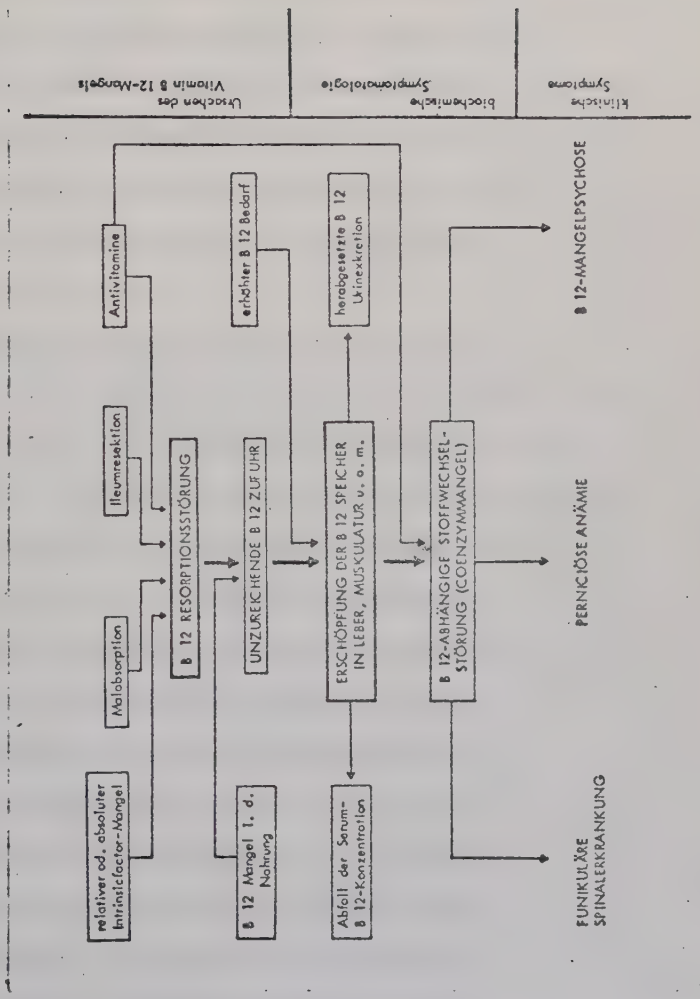


Abb. 1: Vitamin B 12-Mangel, modifiziert nach HEINRICH (76)

Einer Vitamin B_{12}-Hypo- oder Avitaminose beim Menschen liegt fast immer eine mangelnde oder gestörte Resorption des Vitamins aus dem Intestinaltrakt zugrunde. Nur in seltenen Fällen dürfte der Mangel in einer unzureichenden Zufuhr in der Nahrung oder in anderen Faktoren zu suchen sein. Die Ursachen einer Resorptionsstörung jedoch sind sehr vielfältig:

1. Relativer oder absoluter Intrinsic Faktor-Mangel

Bei Patienten mit atrophischer Magenschleimhaut, totaler oder partieller Gastrektomie, ist die zur Vitamin B_{12}-Resorption notwendige Intrinsic Faktor-Produktion stark herabgesetzt oder vollständig erloschen (66, 76, 117, 128, 133, 134, 135, 137). Auch bei größeren Läsionen der Magenmukosa zum Beispiel durch Verätzung, Linitis plastica, Karzinom u. ä. kann unter Umständen die Intrinsic Faktor-Sekretion so stark beeinträchtigt sein, daß eine ausreichende Resorption von Vitamin B_{12} nicht mehr möglich ist (102, 131, 133). Dies dürfte sich besonders dann auswirken, wenn die Zerstörung der Magenschleimhaut im Fundus-Korpusbereich liegt, da vornehmlich an dieser Stelle die Intrinsic Faktor-Sekretion stattfindet (88, 117, 134, 135). So fanden KAPLAN et al. bei ihren Untersuchungen über die B_{12}-Absorption bei Magenkarzinom-Kranken die niedrigsten Werte, wenn

der Tumor im Fundusbereich lokalisiert war. (Interessant ist bei dieser Untersuchung außerdem, daß bei gleichzeitig bestehenden Lebermetastasen die Resorption erhöht war (102).) Aus den gleichen Gründen ist auch die B_{12}-Resorption nach Fundektomie stärker herabgesetzt als nach einer Billroth-II-Operation, und nach oberer subtotaler Gastrektomie stärker als nach einer unteren subtotalen Gastrektomie (55).

Eine Antikörper-bedingte Blockierung der Intrinsic Faktor-Wirkung erfährt zur Zeit großes Interesse. So hat die Tatsache, daß nicht nur ein Intrinsic Faktor-spezifischer Antikörper gegen den heterogenen Schweine-Intrinsic Faktor, sondern besonders auch gegen den homologen Intrinsic Faktor des Menschen existiert, in neuerer Zeit immer mehr Bedeutung gewonnen (6, 9, 10, 12, 28, 40, 48, 49, 50, 58, 67, 70, 81, 95, 96, 116, 134, 135, 136, 143, 159, 167, 170, 171). ARDEMAN und CHANARIN fanden bei Untersuchungen mit radioaktivmarkiertem Vitamin B_{12}, daß bei 57 % der Patienten mit perniciöser Anämie die Serum-B_{12}-Aufnahme in vitro trotz Gegenwart von normalem Magensaft gehemmt war. Befreiten sie das Patientenserum von einer bestimmten Gamma-Globulin-Fraktion, dann normalisierte sich sofort die Vitamin B_{12}-Aufnahme des Serums (6).

Durch biochemische Trennungs- und Untersuchungsmethoden (Sephadex

Filtration, Elektrophorese, Radioimmunodiffusion u. a.) konnte später gezeigt werden, daß es zwei Typen von Intrinsic Faktor Antikörpern gibt: ein Antikörper I, der die Bindung von Vitamin B_{12} an den Intrinsic Faktor blockiert, und ein Antikörper II, der mit Intrinsic Faktor und Vitamin B_{12} reagiert und die Absorption verhindert (94, 142, 144). Da außerdem schon längere Zeit bei Patienten mit perniciöser Anämie und atrophischer Gastritis Antikörper gegen die Magenschleimhautzellen beziehungsweise deren Antigene in bis zu 90 % der Fälle gefunden werden, scheinen in der Pathogenese der Vitamin B_{12}-Resorptionsstörungen autoimmunologische Prozesse eine wesentliche Rolle zu spielen (71). Auch die Untersuchungen von JEFFRIES, TODD und SLEISENGER sowie RODBRO et al. weisen darauf hin. Sie beobachteten bei Patienten mit perniciöser Anämie unter Prednisolon-Therapie im Schilling-Test einen Anstieg der Vitamin B_{12}-Exkretion (97, 139).

Viele Anzeichen deuten demnach darauf hin, daß die Bezeichnung "idiopathisch" bei der Entstehung einer Magenschleimhautatrophie und eines Intrinsic Faktor-Mangels aufgrund neuerer Erkenntnisse bald durch "immunologisch" ersetzt werden kann.

2. Malabsorption

Die Malabsorption stellt eine Störung der Nahrungsstoffaufnahme vom Darmlumen in die Blut- und Lymphbahn dar. Essentielle Nahrungsstoffe werden nicht absorbiert und daher in anomaler Menge über den Darm wieder ausgeschieden. Als Ursache können praktisch alle Erkrankungen des Gastro-Intestinal-Traktes in Frage kommen. Dabei scheint das Vitamin B_{12}, wohl durch seinen komplizierten und von vielen Faktoren abhängigen Resorptionsvorgang, besonders empfindlich zu sein. Die Hinweise in der Literatur über den Zusammenhang von gastro-intestinalem Grundleiden und Vitamin B_{12}-Mangel sind sehr vielseitig: Magenkarzinom (35, 93, 102, 105, 131, 152, 159), Sprue (35, 123, 133, 159), Ruhr (159), Magenpolypen (35, 131), Ileitis terminalis (35), Darmtuberkulose (35, 38), Kollagenose (35, 159), Amyloidose (38), Colitis ulcerosa (159) und viele andere. (CASTRILLON-OBERNDORFER fand aber bei zehn Patienten mit Colitis ulcerosa oder colica mucosa völlig normale Werte im Schilling-Test (35).)

Da es sich bei der Malabsorption um eine generalisierte Resorptionsstörung handelt, von der auch andere Vitamine sowie Mineralien, Proteine, Fett, Kohlehydrate und Spurenelemente betroffen sein können, kann das Bild einer funikulären Myelose mehr oder weniger

durch Überlagerung anderer Krankheitssymptome vor allem neurologischer Art mitbestimmt werden. ERBSLÖH nennt in diesem Zusammenhang besonders die Polyneuropathie sowie die Mitbeteiligung peripherer Nerven und wählt für das ganze Erscheinungsbild den Ausdruck "Funikulärer Symptomenkomplex" (45, 46). Ob dieses komplexe Geschehen mit der echten funikulären Spinalerkrankung im Sinne von SPIELMEYER gleichgesetzt werden kann, muß sehr fraglich erscheinen.

3. Ileumresektion

Da die Dünndarmmukosa mit ihren spezifischen Rezeptoren für den Intrinsic Faktor-Vitamin B_{12}-Komplex den Resorptionsort darstellt, ist nach Entfernung eines größeren Dünndarmabschnittes keine ausreichende Vitamin B_{12}-Aufnahme mehr möglich (1, 5, 20, 22, 28, 134, 135). Schon eine Resektion von 120 bis 180 cm Ileum beeinträchtigt die Vitamin B_{12}-Resorption entscheidend (20).

4. Antivitamine

Es sind schon viele Stoffe bekannt, von denen man weiß, daß sie antimetabolisch zu Vitamin B_{12} wirken können(155). Dabei sind nach SMITH im wesentlichen drei Arten eines Inhibitionsvorgangs

möglich (155):

- Interferenz bei der Resorption von B_{12}
- Interferenz beim Einbau in die aktive Co-Enzymform
- Interferenz in den biochemischen Funktionsabläufen.

Der Hemmungsmechanismus kann sehr verschieden sein. Bei einer gewissen strukturellen Ähnlichkeit kann das Antivitamin mit dem Vitamin B_{12} um die Bindung am aktiven Zentrum konkurrieren und damit zu einer kompetitiven Hemmung führen (103). Zum anderen gibt es die Möglichkeit der allosterischen Hemmung, wobei der Inhibitor an einer anderen Stelle des Proteinmoleküls gebunden wird als das Vitamin B_{12} (103). Schließlich ist noch eine Störung der biochemischen Bedingungen für den Resorptionsvorgang möglich. Besonderes Interesse gilt in diesem Zusammenhang den zahlreichen Arzneimitteln, bei denen man, sobald neurologische, hämatologische und eventuell psychische Begleiterscheinungen auftreten, grundsätzlich an diese Wirkungsmechanismen denken sollte.

Es ist schon länger bekannt, daß durch orale PAS (Para-Aminosalicylsäure) Therapie die Vitamin B_{12}-Resorption beim Menschen deutlich gestört wird. Diese Störung ist durch Intrinsic Faktor Zugabe nicht zu beeinflussen. HEINIVAARA und PALVA äußern die Vermutung, daß die enzymatische Funktion der Intestinalwand

durch PAS angegriffen wird und dadurch die B_{12}-Resorptionsblockade zustande kommt (16, 72, 73). Da die Adsorption von Vitamin B_{12} im Ileum calciumabhängig ist (28, 36, 63, 85), kann es nach Verabreichung von Calciumchelaten wie EDTA (Äthylendiamin-Tetraessigsäure) oder Natriumphytat durch den dabei verursachten Calciummangel zu einer deutlichen Verminderung der Vitamin B_{12}-Resorption kommen (28, 36, 65, 127). CASTRILLON-OBERNDORFER und BUNDSCHU fanden auch bei 11 Patienten mit nephrogener Hypocalcämie eine schwere Resorptionsstörung für Vitamin B_{12}, die sie durch Calciumsubstitution vollständig beheben konnten (35, 36). Sie äußerten daraus sogar die Vermutung, daß die neuropsychiatrische Symptomatik bei Patienten mit Hypocalcämie durch die damit verbundene stark erniedrigte B_{12}-Aufnahme mitverursacht sein könnte (36).

BROSER beschrieb 1962 kombinierte Strangsymptome nach Art einer funikulären Myelose im Anschluß an langdauernde Conterganeinnahme. Er vertrat die Ansicht, daß dieses Medikament zur Entstehung der funikulären Veränderungen beigetragen haben soll (26). Im gleichen Jahr sah ROBERTSON ebenfalls typische B_{12}-Mangelerscheinungen, wie Glossitis, bei einem Viertel von 200 Patienten, die längere Zeit Thalidomid eingenommen hatten. Nach

Vitamin B - Komplex-Therapie kam es zu sofortiger Besserung (138).

Inwieweit andere Medikamente, wie zum Beispiel Kortikoide und Antikonvulsiva, einen B_{12}-Mangel verursachen können, muß sicher noch weiter untersucht werden (24, 35).

5. Andere Ursachen eines Vitamin B_{12}-Mangels

In der Schwangerschaft kann es durch den hohen B_{12}-Bedarf des Föten zu einem relativen Mangel bei der Mutter kommen (75). Der Diphyllobothrium-Befall kann durch die hohe Vitamin B_{12}-Aufnahme des Parasiten zu einem Mangelzustand führen, wie er vor allem in nordischen Ländern beschrieben wird (14, 19, 126). Ob diese beiden Ursachen eines erhöhten Bedarfs über eine perniciöse Anämie hinaus auch zu einer funikulären Myelose führen können, ist nicht beobachtet worden. Von GRÄSBECK und KVIST wurde eine kongenitale spezifische Vitamin B_{12}-Malabsorption beschrieben, die mit "gutartiger Proteinurie" einhergeht und in einer fehlenden Reaktionsstufe bei der Aufnahme durch die Intestinalwand begründet zu sein scheint. Sie dürfte sehr selten sein; den Autoren waren 1967 insgesamt 47 Fälle bekannt (64). Ein rein nutritiver Vitamin B_{12}-Mangel bei Vegetariern oder bei chronischer

Unterernährung wird in zivilisierten Ländern allenfalls in seltenen Ausnahmefällen zu Entmarkungsschäden führen.

Von der pathogenetischen Bedeutung der "Schrittmacherkrankheiten" (45) scheint nur wenig übrig geblieben zu sein, wenn man die als symptomatisch anzusehenden Gastro-Enteropathien ausschließt. Nach den Angaben der Literatur wird jedoch häufig von einer Koinzidenz eines Vitamin B_{12}-Mangels mit Diabetes gesprochen (27, 34, 37, 38, 44, 45, 153). Man könnte vermuten, daß es mit den beim Diabetiker häufiger auftretenden Achylien (45, 99) zusammenhängt.

Dem gegenüber steht jedoch die Beobachtung von HALSTED, CARROL und RUBERT, daß auch bei alten Diabetikern der Vitamin B_{12}-Spiegel im Blut normal ist (69).

IV Chemie und Physiologie der B_{12}-Vitamine

1. Molekül und Struktur

Cyanocobalamin (Vitamin B_{12}), dessen Struktur im Jahre 1955 durch HODGKIN und Mitarb. aufgeklärt wurde (87), hat die Summenformel $C_{63}H_{88}O_{14}N_{14}PCo$. Das Molekül zeichnet sich durch ein zentrales Kobalt-Atom aus, das chelatartig mit einer Haupt- und vier Nebenvalenzen an Stickstoffatome gebunden ist und in einem Ring aus vier reduzierten Pyrrol-Ringen liegt. Die zweite Hauptvalenz trägt im Falle des Cyanocobalamins einen Cyanidrest. Er kann durch andere Substituenten ersetzt werden, wodurch die verschiedenen Cobalamine entstehen: zum Beispiel durch eine Hydroxylgruppe das Hydroxocobalamin (Vitamin B_{12a}) oder durch eine Nitrogruppe das Nitrocobalamin (Vitamin B_{12c}). Das Hydroxo- oder Aquocobalamin scheint dabei die physiologische Wirkform im Körper zu sein, da sich das Cyanocobalamin als ein Kunstprodukt bei der Herstellung erwiesen hat (79). Die durch Röntgenstrahlen-Kristallographie gefundene Raumformel zeigt, daß sich am Molekül zwei Hauptteile erkennen lassen, die annähernd im rechten Winkel zueinander stehen (155): Ein Ring mit zentralem Kobalt-Atom, der eine gewisse Verwandtschaft zum Häminsystem aufweist, und ein nukleotidartig gebundener Basenanteil

(Abb. 2). Das Vitamin B_{12}-Coenzym enthält statt des Kobaltliganden das 5'-Desoxyadenosin in direkter C-Co Bindung (103). Dadurch erklärt sich die Wirksamkeit aller B_{12} Vitamine.

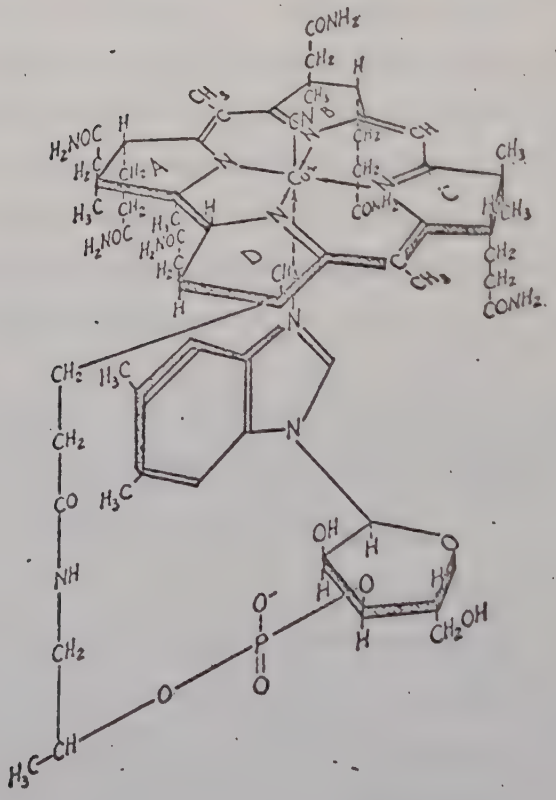


Abb. 2: Raumformel Vitamin B_{12} nach SMITH (155)

2. Vorkommen - Tagesbedarf - Körpervorrat

Vitamin B_{12} wird als einziges Vitamin ausschließlich von Mikroorganismen synthetisiert. Wo immer es in der Natur gefunden wird, kann deshalb sein Ursprung bis zu Bakterien oder anderen Mikroorganismen zurückverfolgt werden (155). In relativ großen Mengen wird das Vitamin B_{12} von den Pilzen Streptomyces griseus und Streptomyces aureofaciens gebildet, vorausgesetzt, das Medium enthält einen gewissen Kobalt-Spiegel (155). So gewinnt man Vitamin B_{12} großtechnisch praktisch als Nebenprodukt der Antibiotikaherstellung. Eine künstliche Synthese ist bis heute noch nicht gelungen, die Gewinnung aus Leber erwies sich als viel zu unergiebig und kostspielig. Aus vier Tonnen Leber konnte nur ein Milligramm des Vitamins gewonnen werden (135).

Die tägliche Stoffwechselumsatzrate von Vitamin B_{12} beträgt beim Menschen ca. 2,6 µg bei einem Gesamtkörperpool von ungefähr 5 mg (76, 77). (Andere Autoren geben teilweise niedrigere Werte an.)

Für den Menschen stellen vor allen Dingen Leber, Fleisch, Nieren, Eier und Milchprodukte, also Nahrungsmittel tierischen Ur-

sprungs, die wichtigsten Vitamin B_{12}-Quellen dar. Da die Durchschnittskost in unseren Lebensverhältnissen etwa 15 - 30 µg Vitamin B_{12} pro Tag enthält, ist normalerweise eine hinreichende Aufnahme gewährleistet (77). Allerdings muß dabei berücksichtigt werden, daß zur Resorption von täglich etwa 2,6 µg 10 bis 20 µg aufgenommen werden müssen (77).

Erst bei einem Absinken des Gesamtkörperpools auf 5 - 10 % kommt es zu neurologischen beziehungsweise hämatologischen Erscheinungen. Die dann noch vorhandenen restlichen 250 - 500 µg sind anscheinend fest im Körpergewebe gebunden und können dem Stoffwechsel nicht mehr zur Verfügung gestellt werden (77). Geht man von aufgefüllten Körperdepots aus, dann würde bei einem täglichen Umsatz von 2,6 µg Vitamin B_{12} ein stoffwechselfähiger Vorrat von 4500 µg theoretisch vier bis fünf Jahre reichen.

Da einerseits Patienten mit einem Magenleiden möglicherweise schon vor ihrer Magenoperation pathologische Verhältnisse in der Vitamin B_{12}-Resorption aufweisen, andererseits nach der Operation, insbesondere nach Teilresektion, noch eine Restresorption besitzen (die in den meisten Fällen der Norm entspricht oder ausreichend ist) (35, 117), erklärt sich die große Schwankungs-

breite in der Latenzzeit zwischen einer Magenoperation und einer B_{12}-Mangelstörung. So gaben OLIVARIUS und ROOS ein Intervall von der Magenoperation bis zur neurologischen Symptomatik mit 0 bis 15 Jahren an, bei einem Mittel von acht Jahren (128). Bei totaler Gastrektomie kommt es durchschnittlich im Laufe von zwei bis vier Jahren zu den Zeichen einer B_{12}-Avitaminose (145).

Da aber totale Gastrektomien vor allem wegen eines Magenkarzinoms durchgeführt werden, muß man berücksichtigen, daß diese Patienten das Eintreten einer funikulären Myelose, einer perniciösen Anämie oder einer B_{12}-Mangel-Psychose meistens nicht erleben (169).

3. Vitamin B_{12}-Resorption

Ein Vitamin B_{12}-Mangel beruht fast immer auf einer gestörten Resorption, und es ist deswegen von besonderem Interesse, diesen Vorgang genauer zu untersuchen. Die Vitamin B_{12}-Resorption geht in zwei Mechanismen vonstatten (42):

A durch Diffusion, in einem passiven, unspezifischen Vorgang, der über die ganze Länge des Dünndarms stattfin-

det und erst in relativ großen oralen Dosen Bedeutung erlangt (250 µg bis einige Milligramm) (28, 77, 155);

B in einem spezifischen, Intrinsic Faktor-abhängigen Prozess, in dem hauptsächlich kleine (physiologische) Dosen von Vitamin B_{12} im unteren Ileumbereich zur Resorption gebracht werden (22, 28, 62, 135, 155).

Die Pathophysiologie einer Vitamin B_{12}-Resorption, die zum klinischen Mangelsyndrom führt, ist ausschließlich in einer Störung des zweiten Prozesses zu suchen, da der tägliche Bedarf an Vitamin B_{12} durch Diffusions-bedingte Resorption nur mit unphysiologisch großen (therapeutischen) Mengen abgedeckt werden kann. Die Intrinsic Faktor-abhängige Resorption ist ein komplexer Vorgang, von dem nur Teilschritte bekannt sind und zu dessen völliger Erklärung noch vieles durch Hypothesen ergänzt werden muß. Die Reindarstellung des Intrinsic Faktor war bislang noch nicht möglich. Die bisherigen Untersuchungen lassen annehmen, daß es sich um ein Alkali-stabiles Mucoprotein handelt, dessen Molekulargewicht etwa 50.000 bis 60.000 beträgt (61, 62, 92) und daß es von den säureproduzierenden Belegzellen der Magenfundus-Schleimhaut gebildet wird (61, 88). Dabei wird normalerweise weitaus mehr an Intrinsic Faktor sezerniert

als zur Vitamin B_{12}-Resorption notwendig ist (7). Die Bindung des aufgenommenen Vitamins an den Intrinsic Faktor zu einem Komplex findet im oberen Dünndarm statt (135). Die Resorption selbst erfolgt erst im unteren Ileum und soll an spezifische Rezeptoren der Dünndarmmukosa gebunden sein (28, 39, 62, 135). Der Resorptionsvorgang erfordert die Anwesenheit von Ca- oder Mg-Ionen (36, 63, 65, 85, 127) und einen neutralen bis alkalischen pH-Wert (80, 163, 166). So konnten CARMEL et al. zeigen, daß die Vitamin B_{12}-Aufnahme eines Ileummukosa-Homogenates stark Intrinsic Faktor-abhängig ist, die Gegenwart von zweiwertigen Kationen erfordert und einen maximalen Wert bei einem pH von 6,6 und darüber erreicht. Die nicht-spezifische Aufnahme des gleichen Homogenates durch Diffusion war von diesen Faktoren unabhängig; ein Jejunalmukosa-Homogenat zeigte nur eine unspezifische Aufnahme (28).

Folgende Faktoren sprechen ebenfalls für die Annahme spezifischer Rezeptoren in der Dünndarmmukosa:

- Der Betrag, welcher von einer Einzeldosis Vitamin B_{12} durch Intrinsic Faktor zur Resorption gebracht werden kann, ist streng begrenzt auf maximal 1,5 µg (76, 77).

- Er kann weder durch Intrinsic Faktor-Zugabe noch Erhöhung der Vitamin B_{12}-Menge vergrößert werden (155).

- Es scheint eher so, daß zu hohe Intrinsic Faktor-Gaben inhibitorisch wirken, weil schon Intrinsic Faktor allein die Rezeptoren besetzen kann und dadurch der Vitamin B_{12}-Intrinsic Faktor-Komplex verdrängt wird (155).

- Nach einer oralen Gabe von Vitamin B_{12} läßt sich eine nachfolgende Refraktär-Periode feststellen, während der die Resorption herabgesetzt ist (1).

Wie die Aufnahme in die Darmzelle erfolgt, ist bis heute noch nicht gesichert. Es wird diskutiert, daß das Vitamin mittels eines "releasing factor" aus dem Komplex herausgelöst wird (135, 155)- denn gegen normale proteolytische Enzyme ist er ziemlich resistent (155) - , und dann in einem aktiven, Energie-verbrauchenden Prozess in die Zelle der Darmmukosa gelangt (86). --- Es gibt aber auch zahlreiche andere Theorien.

Vollkommene Unklarheit besteht noch über den intrazellulären Transport durch die Mukosazelle in die Blutbahn. Es ist lediglich

bekannt, daß radioaktives Vitamin B_{12} rasch von der Darmschleimhaut aufgenommen und dort zwei bis drei Stunden retiniert wird. Während dieser Zeit läßt sich im Körpergewebe und Blut keine Aktivität nachweisen. Ein maximaler Plasmaspiegel ist erst acht bis zwölf Stunden nach der Applikation festzustellen (21).

Die Bindung im Blut erfolgt an ein hochmolekulares TRANSCOBALAMIN I, ein Alpha-Globulin und an ein hoch- bzw. niedermolekulares TRANSCOBALAMIN II, beides Beta-Globuline (109). Dabei sollen die Beta-Globuline mehr als Transportproteine fungieren, während das Alpha-Globulin mehr eine Speicherform darstellt (84).

4. Biochemische Funktionen von Vitamin B_{12}

Die biochemischen Funktionen von Vitamin B_{12} wurden vorwiegend an Kulturen von Mikroorganismen untersucht. Es katalysiert als Coenzym eine Reihe von Enzymreaktionen, von denen im einzelnen nicht immer bekannt ist, inwieweit sie auf den Menschen reproduzierbar sind (59, 134, 155). Im Mittelpunkt des Interesses stehen diejenigen Stoffwechselprozesse, die auch im menschlichen Körper die Anwesenheit von Vitamin B_{12}-Coenzym erfordern, und die

eventuell mit den B_{12}-Mangel-Symptomen des Blutbildes und des Nervensystems in Zusammenhang gebracht werden können.

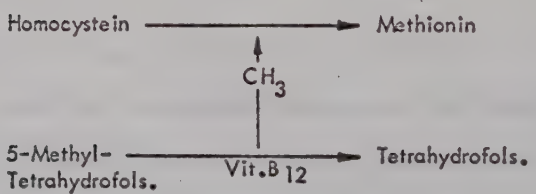
Das Vitamin B_{12} fungiert:

1. Bei der Synthese der Nukleinsäuren DNS und RNS (84, 145, 147) durch folgende Schritte:

   A Reduktion von Ribose zu Desoxyribose (15, 59, 134, 182)

   Ribose $\xrightarrow{\text{Vit. B 12}}$ Desoxyribose

   B Methioninsynthese durch Übertragung einer Methylgruppe von 5-Methyl-Tetrahydrofolsäure auf Homocystein, wodurch Tetrahydrofolsäure entsteht (59, 155, 182). Diese ist bei der Synthese der Purin- und Pyrimidinnukleotide notwendig.



Die weiteren Zusammenhänge in der Nukleinsäure-Synthese sollen durch das Schema von WILMANNS darge-

stellt werden (Abb. 3):

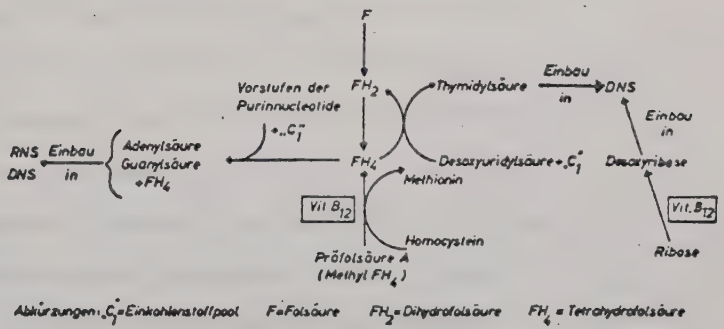


Abb. 3: Vitamin B_{12} und Nukleinsäuresynthese nach WILMANNS (182)

II. Beim Abbau mancher verzweigter Fettsäuren,

indem durch innere Carboxylverschiebung die Methylmalonsäure in Bernsteinsäure isomerisiert wird (103, 155).

$$\text{Methylmalonyl-CoA} \xrightarrow{\text{Vit. } B_{12}} \text{Succinyl-CoA}$$

Dies dürfte die bisher am sichersten bekannte Reaktion beim Men-

schen sein, die Vitamin B_{12} abhängig ist (11, 101, 134, 182). In mehreren Arbeiten ist übereinstimmend berichtet worden, daß bei einem Vitamin B_{12}-Mangel die Methylmalonsäure-Exkretion im Urin um das ca. 15-fache (bis maximal 100-fache!) ansteigt (41, 59, 76, 173). Dabei scheint die Vitamin B_{12}-abhängige Isomerase-Reaktion so empfindlich zu sein, daß schon eine latente oder gerade beginnende B_{12}-Mangelsituation zu einem Methylmalonsäureanstieg im Urin führt (100). Es scheint, daß diese Möglichkeit, einen Vitamin B_{12}-Mangel zu erkennen, in der Diagnostik bisher kaum beachtet worden ist.

5. Hypothesen über Pathogenese der funikulären Entmarkung

Es ist noch immer völlig unbekannt, welcher pathophysiologische Zusammenhang zwischen einem Vitamin B_{12}-Mangel und der funikulären Myelose besteht. So gibt es viele Hypothesen: ARNSTEIN glaubt, daß die pathologische Anreicherung von Methylmalonsäure für die neurologischen Ausfallserscheinungen verantwortlich gemacht werden könne (8). Da das Vitamin B_{12}-Coenzym in noch nicht näher geklärter Weise auch in die Lipoid-Synthese und -Verwertung eingreift (11), scheint es offenbar auch am Lipoidstoffwechsel der Markscheide, das heißt der Myelinisierung, beteiligt zu sein (4, 45, 153).

Ob dem Vitamin B_{12} eine wichtige Rolle bei der Entgiftung im Cyanidstoffwechsel zukommt, ist ebenfalls noch nicht gesichert, auch wenn es dafür einige Anhalte gibt. So kann das "physiologische" Hydroxycobalamin das für den Körper giftige Cyanid zu dem selbst in hohen Dosen ungiftigen Cyanocobalamin binden. Es kann daher bei Blausäurevergiftung (Cyanwasserstoff) regelrecht als Antidot eingesetzt werden (108). WILSON und LANGMAN fanden im Zusammenhang mit der funikulären Myelose, daß sich der Vitamin B_{12}-Plasma-Spiegel reziprok zur Cyanid-Plasmakonzentration verhält. Sie äußern die Vermutung, daß die neurologischen Störungen dadurch zustande kommen, daß bei einem Vitamin B_{12}-Mangel die Plasma-Cyanidkonzentration exzessiv ansteigt (183). LUMSDEN konnte schon früher zeigen, daß wiederholt verabreichte kleine Dosen von Cyanid bei Ratten und Affen eine Demyelinisierung erzeugen (114).

Mehrfach wurde über Tabak-Amblyopie und retrobulbäre Neuritis bei gleichzeitigem Vitamin B_{12}-Mangel berichtet (2, 35, 38, 53, 140). SMITH nimmt an, daß die pathologischen Veränderungen bei der Tabak-Amblyopie auf der chronischen Cyanid-Intoxikation (durch den Tabakrauch) beruhen und verweist dabei auf den Zusammenhang von Vitamin B_{12} und Cyanidvergiftung (154).

FREEMAN und HEATON zeigten, daß der Vitamin B_{12}-Serumspiegel bei Tabak-Amblyopie erniedrigt war. Da sie auch in allen Fällen mit retrobulbärer Neuritis keine Nichtraucher fanden, schlossen sie daraus, daß es sich bei diesen beiden Erscheinungen um ein einheitliches, B_{12}-Mangel abhängiges Krankheitsgeschehen handele (53).

Die Bedeutung des Cyanidstoffwechsels bei den B_{12}-Mangelsyndromen, besonders für die Entmarkung der menschlichen funikulären Myelose, ist aber noch nicht entschieden.

Schließlich ist noch die Möglichkeit zu nennen, daß die funikuläre Myelose über eine Störung der Nukleinsäuresynthese entstehen könnte, eine Störung, die man schon länger als vielleicht ursächlichen Faktor bei der Megaloblasten-Anämie betrachtet. Diese Annahme liegt um so näher, da der Nukleinsäureumsatz innerhalb des Nervensystems besonders groß ist und er auch zur Aufrechterhaltung der Myelinscheide möglicherweise notwendig ist (27).

Zusammenfassend ist also zu sagen, daß man in der Erforschung der Pathomechanismen, die zu einer funikulären Myelose führen, kaum weitergekommen ist. Denn HENNEBERG stellte schon 1924

zur Diskussion: "Vielleicht unterbleibt die Bildung notwendiger Fermente" - "Vielleicht werden sekundär doch Toxine gebildet" - und: "die Vorstellung liegt nahe, daß der Mangel an für den Stoffwechsel der spinalen Nervenfasern (Lipoidstoffwechsel?) wichtigen Stoffe das wirksame Moment darstellt" (83).

V Diagnostik eines Vitamin B_{12}-Mangels

Da ein Vitamin B_{12}-Mangel in den allermeisten Fällen aus einer gestörten Resorption entsteht, ist die klinische Diagnostik ganz darauf ausgerichtet, diese Störung möglichst quantitativ nachzuweisen. Das Kobaltatom kann bei der Synthese von Vitamin B_{12} durch Mikroorganismen leicht durch ein radioaktives Isotop des Kobalts (^{57}Co - ^{58}Co ^{56}Co - ^{60}Co) ersetzt werden, indem man es der Nährlösung zusetzt. Das so markierte Vitamin B_{12} kann dann leicht gemessen und quantitativ bestimmt werden. Die einzelnen radioaktiven Kobaltnuklide unterscheiden sich im wesentlichen in ihrer Halbwertszeit, der relativen Leberbelastung und in ihrer Mess-Ausbeute in den verschiedenen Zählern (Geiger-Müller-Zählrohr, Bohrloch-Szintillationszähler, Ganzkörperszintillationszähler). Sie werden entsprechend bei den verschiedenen radioaktiven Untersuchungsmethoden der Vitamin B_{12}-

Resorption eingesetzt.

1. Faecesexkretions-Test (12, 74, 78, 129)

Von HEINLE et al. wurde 1952 das radioaktiv markierte Vitamin B_{12} mit dem Faecesexkretionstest (FET) in die klinische Diagnostik eingeführt (74).

Nach Verabfolgung einer oralen Testdosis von 1 ug radioaktivem Vitamin B_{12} wird die mit dem Stuhl ausgeschiedene Radioaktivitätsmenge bestimmt und in Relation zur applizierten Dosis gesetzt. Die Differenz entspricht dem intestinal resorbierten Anteil. Dieser beträgt bei Normalpersonen 50 % oder mehr bei einer Dosis von 0,5 - 1,0 µg. Bei Patienten mit einer Vitamin B_{12}-Resorptionsstörung sinkt er auf weniger als 30 %.

Diese Methode birgt viele Nachteile in sich und wird wegen ihres Aufwandes kaum mehr in der Routinediagnostik angewandt. Der Stuhl muß so lange gesammelt werden, bis er praktisch keine Aktivität mehr aufweist, das heißt oft über sechs Tage und länger. Eine inkomplette Stuhlsammlung verfälscht das Ergebnis, weil die fehlende Aktivitätsmenge dem resorbierten Anteil zuge-

schlagen wird und damit unter Umständen normale Verhältnisse vorgetäuscht werden können.

Um diese Fehlerquelle zu umgehen, beschrieben GANATRA et al. ein Verfahren, bei dem gleichzeitig ein nicht resorbierbares ^{51}Cr markiertes Chromoxyd oral mitverabreicht wird. Durch diese "double isotope tracer technique" kann aus einer beliebigen Stuhlprobe der resorbierte Anteil des markierten B_{12} errechnet werden, indem man das Applikationsverhältnis beider Isotope berücksichtigt (54). Doch auch diese Modifikation des FET konnte sich nicht durchsetzen.

2. Urinexkretions-Test (12, 38, 33, 47, 78, 129, 132, 136, 159)

Diese Untersuchungsmethode, die ein Jahr später von SCHILLING beschrieben wurde, ist - trotz ihrer beachtlichen Fehlerquellen - infolge der einfachen Durchführung der bei weitem gebräuchlichste Test in der klinischen Routinediagnostik zur Erkennung einer Vitamin B_{12}-Resorptionsstörung. Der nüchterne Patient erhält eine orale Testdosis von 0,5 - 1,0 µCi ^{57}Co-Vitamin B_{12} (oder ^{58}Co) in einer Gelatinekapsel oder in Wasser gelöst. Etwa zwei Stunden später wird eine intramuskuläre Injektion von 1000 µg inaktivem Vitamin B_{12} als "Flush"- oder Ausschwemmdosis ver-

abreicht. Dadurch kommt es zur vermehrten Exkretion von Vitamin B_{12} im Urin, der während der folgenden 24 Stunden gesammelt wird. Die Messung der Radioaktivitätsmenge im Urin dient als Maß für die Resorption von Vitamin B_{12}.

Bei Normalpersonen ist innerhalb von 24 Stunden eine Ausscheidung von 10 bis 40 % der applizierten Aktivität im Urin zu finden. Bei einer Ausscheidung unter 5 % muß man auf eine Vitamin B_{12}-Resorptionsstörung schließen. Man kann zur ätiologischen Abgrenzung und Sicherung des Befundes den Test unter zusätzlicher Gabe von Intrinsic Faktor wiederholen. Werte zwischen 5 und 10 % bilden den Grenzbereich.

Der Schilling- oder Urinexkretions-Test kann von vielen typischen beziehungsweise methodischen Fehlern befallen sein: Im Vordergrund steht das unvollständige Harnsammeln, das infolge der fehlenden Aktivitätsmenge eine Vitamin B_{12}-Resorptionsstörung vortäuschen kann. Der gleiche Fehler entsteht, wenn die Injektion der "Flush-Dosis" unterbleibt oder nicht zeitgerecht erfolgt. Bei Nierenerkrankungen wird die Clearance von Vitamin B_{12}, die bei hohen Dosen mit der Inulin-Clearance relativ gut übereinstimmt (51), eingeschränkt sein und genauso das Radio-Vitamin B_{12} betreffen (78, 107).

Auch vom Schilling-Test sind zahlreiche Modifikationen erarbeitet und beschrieben worden; eine davon soll kurz erwähnt werden. KATZ et al. haben vorgeschlagen, gleichzeitig zwei mit den Nukliden ^{57}Co und ^{58}Co markierte B_{12}-Präparate zu verabreichen, die sich aufgrund ihrer verschiedenen Szintillations-Spektren getrennt messen lassen. Eines der markierten Präparate wird mit Intrinsic Faktor gekoppelt gegeben. Normalpersonen scheiden nach der "Flush-Dosis" gleiche Mengen beider Isotope im Urin aus. Bei Patienten mit einem Intrinsic Faktor-Mangel wird das zuvor mit Intrinsic Faktor gekoppelte Präparat vermehrt im Urin erscheinen und sich durch seine meßbar stärkere Aktivität hervorheben (104). Bei Patienten, bei denen die Resorptionsstörung durch andere Faktoren bedingt ist (z. B. Dünndarmresektion) werden beide Radionuklide gleich vermindert im Urin zu messen sein.

3. Leberinkorporations-Test (12, 47, 60, 78)

Da allein etwa 40 % der im Organismus retinierten Vitamin B_{12}-Menge sich in der Leber befinden, während sich der Rest vorwiegend in die Skelettmuskulatur einlagert (161), war es naheliegend, sich ein Speicherorgan zur Grundlage eines Resorptionstestes zu machen. Nach Applikation einer oralen Spürdosis von radioaktivem Vitamin B_{12} wird die in der Leber akkumulierte Aktivitätsmenge

durch eine Außenkörper-Szintillationsmessung bestimmt. Zur besseren Aussagekraft kann ein weiteres, mit einem anderen Kobaltisotop markiertes Präparat parenteral gegeben werden; die unterschiedliche Akkumulation beider Präparate kann als Maß für die intestinale Absorption dienen.

Die Methode hat den Vorteil, daß sie nicht mit einem Sammeln von Körperausscheidungen verbunden ist.
Der große Nachteil liegt in der semiquantitativen Messung über der Leber und der ungenügenden Reproduzierbarkeit einer Leber-Strahlungsdetektor-Geometrie.

4. Plasmakonzentrations-Test (12, 47, 78, 126, 187)

Nach der Resorption einer oralen Radio-Vitamin B_{12} - Dosis durch den Darm erscheint die Radioaktivität im Plasma, wobei das Maximum der Aktivitätskurve bei Normalpersonen 8 - 12 Stunden nach der Applikation erreicht wird. Bei einer Vitamin B_{12} -Resorptionsstörung wird die Kurve kaum ansteigen. Auch dieser Test kann unter Intrinsic Faktor-Zugabe wiederholt werden. Da auch bei diesem Verfahren die Gesamtmenge des resorbierten B_{12} nur annähernd erfasst werden kann, dient diese Methode mehr als Screening-Test.

5. Ganzkörperretentions-Test

Im Ganzkörperretentions-Test (GRT) wird die Absorption von radioaktiv markiertem Vitamin B_{12} bestimmt, indem die retinierte Radioaktivität im Körper des Patienten gemessen wird. Voraussetzung ist, daß ein Ganzkörperzähler (body counter) zur Verfügung steht.

Vor Verabreichung irgendwelcher Aktivität wird die Körpereigenradioaktivität des Patienten gemessen (Background-Bestimmung). Diese resultiert im wesentlichen aus dem natürlichen ^{40}K-Gehalt der Muskulatur und dem inkorporierten radioaktiven ^{137}Cs, das aus dem Fall out von Kernexplosionen stammt. Andere, vorher durchgeführte Isotopen-diagnostische Verfahren, wie zum Beispiel Szintigraphie oder Schilddrüsendiagnostik, können einen so hohen Background-Wert ergeben, daß aufgrund der wesentlich höheren Meßempfindlichkeit beim GRT dieser vorläufig nicht durchgeführt werden kann.

Nach der Bestimmung der Körpereigenradioaktivität erhält der Patient oral eine Testdosis von ^{58}Co-markiertem Vitamin B_{12} und die Messung im Ganzkörperzähler wird wiederholt. Dieser Meßwert wird mit dem Background-Wert des Patienten korrigiert und

entspricht einer 100 %igen Testdosis-Aufnahme. Nach sieben Tagen, wenn die gesamte nicht resorbierte Aktivität ausgeschieden ist, wird nunmehr in einer dritten Messung die retinierte Radioaktivität des Patienten bestimmt, auf physikalischen Zerfall korrigiert und als Prozentsatz der applizierten Dosis berechnet.

Unter Zugabe von homologem oder heterologem Intrinsic Faktor kann der Test mit dem gleichen Ablauf wiederholt werden (GRT II). Liegt einer Vitamin B_{12}-Resorptionsstörung allein ein Intrinsic Faktor-Mangel zugrunde, so werden die Werte im GRT II zur Norm ansteigen.

Durch die große Nachweisempfindlichkeit des Ganzkörperzählers kann die Strahlenbelastung des Patienten durch Verminderung der Testdosis an radioaktivem Kobalt erheblich herabgesetzt werden. So berichteten HELGE et al. kürzlich über die Anwendung des Ganzkörperzählers im Nanocuriebereich zur Vitamin B_{12}-Resorptionsbestimmung bei Kindern, wobei die Strahlenexposition in der Größenordnung der natürlichen Strahlenbelastung liegt (unter 1 mrad) (80).

Die Methode ist quantitativ; Fehler durch unvollständiges Urinsammeln oder Niereninsuffizienz können nicht auftreten. Der Ganzkörperretentionstest bietet die exakteste, empfindlichste und

eleganteste Methode, um eine Aussage über die Vitamin B_{12}-Resorption zu erhalten.

Dieses Verfahren wurde auch hier nach folgendem Testablauf durchgeführt:

1. Background-Bestimmung: Als Basiswert wird die Körpereigenradioaktivität des Patienten im Ganzkörperzähler gemessen.

2. 0,5 µg Vitamin B_{12} markiert mit 0,5 µCi ^{58}Co, das in lyophilisiertem Zustand in einer Ampulle vorliegt, wird in einem Glas Wasser aufgenommen und dem nüchternen Patienten zu trinken gegeben. Nach zwei Stunden (gleichmäßigere Verteilung) wird die Messung im Ganzkörperzähler wiederholt. Unter Berücksichtigung des Background-Wertes wird die aufgenommene Aktivität des Patienten berechnet und einer 100 %igen Aufnahme gleichgesetzt.

3. Der Patient wird 7 Tage nach der Applikation des Radio Vitamin B_{12} ein drittes Mal im Ganzkörperzähler gemessen. Die jetzt noch zu messende Aktivität wird nach Abzug des Background-Wertes als retiniertes und

inkorporiertes Radio-Vitamin B_{12} angesehen und nach Zerfalls-Korrektur als Prozentsatz der aufgenommenen Menge ausgedrückt.

6. Ergebnis von 366 durchgeführten Vitamin B_{12}-Ganzkörperretentions-Testen

Von 1962 bis zur Mitte des Jahres 1969 wurde am hiesigen Institut für Biophysik bei 366 Patienten ein Ganzkörperretentions-Test nach dem oben genannten Verfahren durchgeführt. Mehr als die Hälfte der Patienten, nämlich 205 (= 56 %), wurde dazu von der Universitäts-Nervenklinik überwiesen, während 152 Patienten (= 41,5 %) von der I. und II. Medizinischen Universitätsklinik kamen. Der Rest verteilt sich auf die anderen Fachgebiete Chirurgie, Dermatologie und Orthopädie sowie auf auswärtige Ärzte.

Bei knapp einem Drittel der Patienten (119) lag die Resorption von Vitamin B_{12} zwischen 0 und 30 %, bei fast einem Viertel der Patienten war die Resorption mit weniger als 25 % eindeutig pathologisch: darunter befanden sich auch 46 Patienten der Universitäts-Nervenklinik. Die Verteilung der Resorptionsquoten von 357 Patienten der Medizinischen Universitätskliniken und

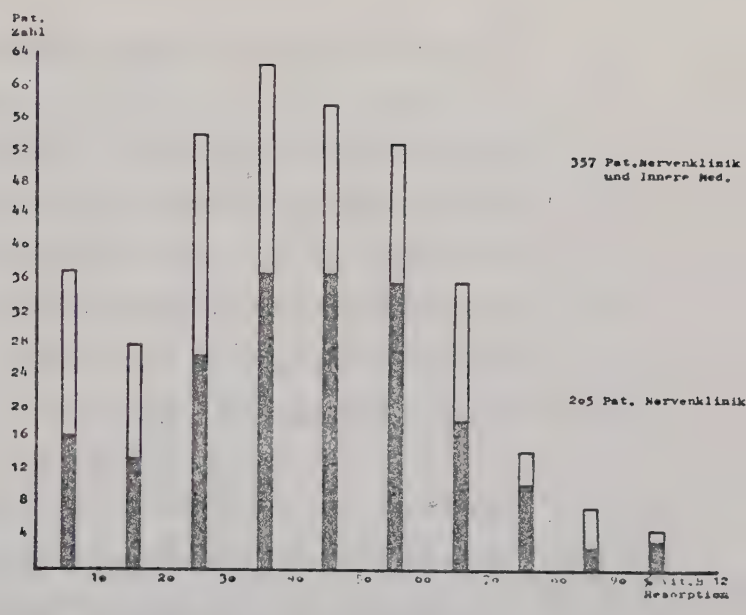


Abb. 4: Verteilung der B_{12}-Resorptionsquoten von 357 Patienten.

der Universitäts-Nervenklinik soll in der Abbildung 4 gezeigt werden.

Auf eine gar nicht so seltene Fehlerquelle im Ganzkörperretentions-Test (GRT) soll kurz eingegangen werden. Auffallend war bei einigen Patienten die Resorption erniedrigt, denen man zuvor in der Klinik inaktives Vitamin B_{12} in reiner Form oder als Mischpräparat parenteral verabreicht hatte. Da die Vitamine der

B-Gruppe als "neurotrope" Vitamine in den Nervenkliniken breit zur Anwendung kommen, ist hier die Gefahr, ein verfälschtes Ergebnis zu bekommen, besonders groß. So hatte ein Patient unter gleichzeitiger therapeutischer B_{12}-Gabe einen GRT I von 4,5 und einen GRT II von 5,3 %. Ein Jahr später, ohne B_{12}-Gabe, einen GRT I von 40 %. Entsprechend wurde die anfängliche Diagnose der funikulären Myelose korrigiert. Es handelte sich um eine Enzephalomyelitis disseminata.

HEINRICH bezeichnet diesen Effekt, daß hochdosierte parenterale Gaben von Vitamin B_{12} die intestinale Resorption hemmen können, als "parenterale Resorptionsblockade" (78). Daß es dabei erst gar nicht zur normalen Resorption von Radio Vitamin B_{12} kommt - die zuvor verabreichten inaktiven Vitamin B_{12}-Gaben also nicht als Ausschwemmdosen fungieren -, kann aus den Untersuchungen von PESCH geschlossen werden, der im Schilling-Test mit steigender parenteraler Vitamin B_{12}-Belastung fallende Aktivitätsausscheidung im Urin beobachtete. Dabei konnte die Radio Vitamin B_{12}-Resorption so stark gehemmt werden, daß der Schilling-Test ein absolut pathologisches Resultat zeigte (129). Wahrscheinlich kommt es wegen der Übersättigung des Organismus mit Vitamin B_{12} zur Ausscheidung über die Galle und die Magen-Darmschleimhaut, so daß es zu einer Verdünnung der radioaktiven

Testdosis kommt (78).

Die "parenterale Resorptionsblockade" ist noch bis fünf Tage nach der letzten Injektion nachzuweisen (78); um eine möglichst genaue Aussage über die Resorptionsverhältnisse von Vitamin B_{12} aus dem GRT erhalten zu können, muß daher streng gefordert werden, daß dem Patienten in den letzten 7 Tagen vor dem GRT kein Vitamin B_{12} parenteral und möglichst auch nicht oral verabreicht wird.

Wenngleich die Diagnose einer funikulären Myelose durch den Ganzkörperretentions-Test gesichert werden kann, so kann doch in seltenen Fällen ein GRT normal ausfallen, obwohl eine Vitamin B_{12}-Avitaminose vorliegt. Dies wäre zum Beispiel bei einem exogenen B_{12}-Mangel eines Vegetariers der Fall. Auch der Schilling-Test würde dann normale Werte zeigen.

Auch wurde schon wiederholt über neurologische Vitamin B_{12}-Mangelsymptome berichtet bei nachweislich intakter Vitamin B_{12}-Absorption, ohne daß ein exogener Mangel vorlag (13, 113). Es ist auch nicht einzusehen, warum ein pathogenetischer Schritt im Vitamin B_{12}-Stoffwechsel, der zu den Zeichen eines B_{12}-Mangels führt, notwendigerweise nur von einer gestörten Resorp-

tion herrühren muß.

Bei 95 Patienten mit Resorptionsquoten unter 30 % wurde zusätzlich ein GRT II, das heißt eine Wiederholung unter Zugabe von Intrinsic Faktor, durchgeführt.

Bei 32 Patienten normalisierte sich der Wert auf über 30 %.

Bei 41 Patienten stieg er meist nur wenig, jedoch nie über 30 % an.

Bei 1 Patient blieb der Wert gleich.

Bei 21 Patienten lag der Wert im GRT II sogar unter dem Wert des GRT I.

Das zeigt, daß bei 65 % dieser Patienten durch Intrinsic Faktor-Zugabe die Vitamin B_{12}-Resorption nicht zur Norm korrigiert werden konnte.

Auch SPATZ und Mitarb. fanden bei 46 durchgeführten UET II, daß es 22mal nicht zu einem Anstieg der Resorptionsquote im Vergleich zum UET I gekommen war (159).

Die Gründe dafür können recht unterschiedlich sein:

- Die Resorptionsstörung kann bei normaler Intrinsic Faktor-Produktion allein im Dünndarm liegen (Ileumresektion,

Malabsorption o. ä.).

- Es kann eine Intrinsic Faktor-Antikörper-bedingte Blockade vorliegen.

- Die Resorption kann durch Medikamente beeinflußt sein (PAS, EDTA).

- Oft wird nach dem Ergebnis des GRT I in der Klinik sofort hochdosiert mit Vitamin B_{12} therapiert, so daß es zu einer "parenteralen Resorptionsblockade" kommt.

- Der zugeführte Intrinsic Faktor kann ungenügend wirksam sein.

VI Kasuistik von 47 Patienten mit funikulärer Myelose - B_{12} - avitaminotischer Psychose

Im folgenden wird über 47 Patienten der Universitäts-Nervenklinik Homburg berichtet, bei denen von 1962 bis zur Mitte des Jahres 1969 die Diagnose der funikulären Myelose beziehungsweise der B_{12}-avitaminotischen Psychose gestellt worden war.

Die Diagnose galt als gesichert, wenn bei entsprechender klini-

scher Symptomatik ein pathologischer Wert im Ganzkörperretentions-Test nachzuweisen war. Dabei wurden andere Diagnosen, die differentialdiagnostisch in Erwägung zu ziehen waren (z. B. Enzephalomyelitis disseminata, Polyneuritis, raumfordernder Prozess, Tabes dorsalis), soweit wie möglich durch Spezialuntersuchungen (Liquor, Lues-Serologie, Queckenstedt, EMG, EEG u. a.) ausgeschlossen.

Blut- und Magensaftuntersuchungen wurden in der Regel durchgeführt. Bei 5 Patienten, die eine klassische Symptomatik zeigten, konnte nach Ausschluß der anderen Diagnosen auch ohne Durchführung eines GRT die Diagnose einer funikulären Myelose gestellt werden (davon bei einem Patienten durch die Sektion).

1. K. E. 53 Jahre, Hausfrau, vor sieben Jahren schon einmal wegen funikulärer Myelose bei p. A. stationär in Behandlung und seither unter ärztlicher Kontrolle.

Taubheitsgefühl in beiden Beinen, zunehmende Schwierigkeiten beim Gehen; bei der Aufnahme nahezu gehunfähig. Seit einem Jahr Beschwerden beim Wasserlassen. Parese beider Beine mit fehlenden Sehnenreflexen und positiven Pyramidenbahnzeichen bds. An beiden Beinen Berührungshypästhesie und Lagesinnstörungen.

Hb 77 %, FI 1,05, BSG 11/13, Magensaft hstrf. anacid; Retikulozytenanstieg bis 27 ‰ unter B $_{12}$-Therapie.

2. H. I. 57 Jahre, Hausfrau, zunehmende Unsicherheit beim Gehen in den letzten fünf Jahren. Eingeschlafenes Gefühl in den Zehen und seit zwei Jahren ziehende Schmerzen in beiden Beinen.

Parese beider Beine mit fehlenden Sehnenreflexen und positivem Babinski. Lagesinnstörung in beiden Beinen.

Hb 92 %, FI 1,02, BSG 14/35, Magensaft normacid. LP-Liquor: 4/3 Lympho, ges. Ew. 28 mg% Mastix: Trübung bis 1 : 16

3. S. A. 32 Jahre, Arbeiter, Beschwerden begannen vor ca. 8 Jahren mit Schmerzen und Steifheitsgefühl im Kreuz. Ausstrahlung der Schmerzen in beide Oberschenkel und allmählich sich entwickelndes Taubheitsgefühl in beiden Beinen und in den Armen. Es folgten eine starke Kraftlosigkeit der Beine und ein akutes Harnverhalten. Seit 6 Jahren impotentia coeundi.

Hypalgesie der Beine, deutliche Lagesinnstörung in beiden Füßen. Pat. wirkte bei der Aufnahme umständlich und verlangsamt.

GRT I 18,4 %, GRT II 17,6 %; Hb 83 %, BSG 5/16; Magensaft normacid; LP-Liquor: 5/3 Lympho, ges. Ew. 38 mg%

4. B. B. 48 Jahre, Hausfrau, vor einem Jahr ein Taubheits- und Kältegefühl an beiden Händen und Unterarmen. Drei Monate später die gleichen Symptome in den Beinen und zusätzlich Kribbeln. Das Treppensteigen fiel ihr immer schwerer; zunehmendes Schweregefühl in den Beinen und Schwierigkeiten beim Wasserlassen. Rechts-betonte spastische Parese der Beine mit positiven Pyramidenbahnzeichen. Hypästhesie für Berührung und Schmerz vom Beckenkamm an abwärts, fängt leicht an zu weinen; Pat. wirkt gering depressiv.

Hb 77 %, FI 1,02, GRT I 3 %, BSG 12/28, Magensaft hstrf. anacid, LP-Liquor: 6/3 Lympho, ges.Ew. 24 mg%

5. H. K. 48 Jahre, OP-Schwester, vor ca. 6 Jahren Beschwerden mit krampfartigen Schmerzen in beiden Beinen. Vor 4 Jahren mit Nachlassen der Schmerzen zunehmende Gefühllosigkeit des li. Fußes, Kraftlosigkeit und Schweregefühl in beiden Armen, links mehr als rechts. Gefühl von Ameisenlaufen an beiden Beinen und seit einem halben Jahr starke Unsicherheit beim Gehen.

Linksbetonte Paraspastik der Beine. Strumpfförmige Hypästhesie am linken Unterschenkel bis zur Wadenmitte, im gleichen Bereich Herabsetzung von Temperatur-, Schmerz- und Vibrationsempfinden. Lagesinnstörung am linken Fuß und Unterschenkel.

GRT I 4,8 %, Hb 81 %, FI 1,04, BSG 7/22, Magensaft hstrf. anacid, LP-Liquor: 7/3 Lympho, ges. Ew. 27 mg%

6. G. E. 61 Jahre, Bergmann, vor 4 Monaten ein Kältegefühl in beiden Unterschenkeln. Zunehmende Schwäche der Beine und Unsicherheit beim Gehen. Schwindelgefühl, seit 3 Monaten Wasserlassen und Stuhlentleerung erschwert und Erektionsstörungen. Eigenreflexe an den Beinen erloschen, positiver Babinski; Lagesinnstörung der Beine einschließlich der Kniegelenke.

Hb 70 %, FI 1,09, BSG 19/42, Magensaft hstrf. anacid, LP-Liquor: 0 Zellen, ges. Ew. 38 mg%; Sternalpunktat: klassisches Bild einer pern.Anämie

7. N. W. 55 Jahre, Hausfrau, vor einem Jahr Schmerzen und Steifigkeit in den Kniegelenken. Dann ein ständiges Kribbeln und pelziges Gefühl in den Beinen und zunehmende Unsicherheit beim Gehen. Ungeschicklichkeit der Hände und Taubheitsgefühl bis zur Mitte des Unterarmes. Bei der Aufnahme gehunfähig.

Spastische Paraparese der Beine. Querschnittsartig begrenzte Berührungshypästhesie der unteren Ex-

tremitäten bis Th 12 und handschuhförmig an beiden Händen. Lagesinnstörungen an beiden Beinen.

GRT I 4 %, Hb 68 %, FI 0,98, BSG 10/23, Magensaft hstrf. anacid, LP-Liquor: 0 Zellen, ges. Ew. 38 mg%; im Blutbild Anisocytose und Poikilocytose. Sternalpunktat: Bild einer perniciösen Anämie

8. D. K. 56 Jahre, Schreiner, vor einem Jahr Schmerzen in beiden Hüften; gleichzeitig ein Kribbeln im rechten Fuß. Später Taubheitsgefühl im ganzen rechten Bein und Beginn der gleichen Störungen im linken Bein. Zunehmende Gangunsicherheit und Kribbeln in den Händen mit Unsicherheit beim Zufassen.

Areflexie der unteren Extremität; deutliche Lagesinnstörungen in allen Zehen. Hypästhesie von Mitte Oberschenkel nach distal zunehmend. Breitbeiniger, ataktischer Gang. -- Pat. wirkt im ganzen Wesen etwas verlangsamt.

GRT I 15 %, GRT II 15 %, Hb 90 %, FI 1,00, BSG 3/7, Magensaft subacid; LP-Liquor: 2/3 Lympho, ges. Ew. 222 mg%

9. S. L. 35 Jahre, Friseurmeister, seit zwei Jahren zunehmend müde und abgeschlagen, fühlt sich "seelisch deprimiert". Schwierigkeiten beim Wasserlassen und vollständige impotentia coeundi. Lagesinnstörung in beiden Beinen.

Pat. macht einen ernsten und bedrückten Eindruck. Er ist psychomotorisch verlangsamt und in labiler Stimmungslage. Es kommen ihm mehrfach die Tränen. Die Konzentrationsfähigkeit scheint deutlich abgeschwächt.

GRT I 26 %, GRT II 14 % (Pat. erhielt kurz davor 3 Amp. Neurobion), Hb 97 %, FI 0,98, BSG 3/6, LP-Liquor: 9/3 Lympho, ges. Ew. 50 mg%; Magensaft normacid

10. R. I. 30 Jahre, kfm. Angestellte, vor zwei Jahren erstmals Kribbeln im linken Arm, später auch im rechten. Ein halbes Jahr später beginnendes Müdigkeitsgefühl in den Beinen, das immer stärker wurde. Gleichzeitig ein steifes, pelziges Gürtelgefühl; Obstipation und Beschwerden beim Wasserlassen. Bei der Aufnahme annähernd gehunfähig.

Auffallende Reflexsteigerung bei positivem Babinski. Spastisch-ataktischer Gang. Hypästhesie des linken Beines.

GRT I 24 %, GRT II 39 %, Hb 65 %, FI 0,92, BSG 7/21, Magensaft hstrf. anacid; histolog. Probeexcision ergab eine schwere chron.-atroph. Gastritis. LP-Liquor: 19/3 Lympho, ges. Ew. 37 mg%; Mastix: Trübung bis 1 : 128

11. G. L. 44 Jahre, Maschinist, vor einem halben Jahr pelziges Gefühl im ganzen linken Arm, besonders in der Hand. Dann Schwere des linken Beines und das Gefühl, als ob der linke Fuß geschwollen sei. Starkes Brennen im Bereich des linken Schienbeins und stärker werdende Unsicherheit beim Gehen. Hypästhesie des linken Unterschenkels mit Lagesinnstörung der Zehen. Ataktisches Gangbild.

GRT I 14 %, Hb 103 %, FI 1,00, BSG 2/3, Magensaft anacid; LP-Liquor: 7/3 Lympho, ges. Ew. 25 mg%

12. S. K. 29 Jahre, Krankenpfleger, vor einem Jahr Schmerzen in der LWS und HWS. Dann allgemeine Müdigkeit und Abgeschlagenheit. Starkes Kribbeln in den Beinen und zunehmende impotentia coeundi. Pat. wirkt auffallend deprimiert und rastlos. Er fühlt sich innerlich "nervös".

GRT I 8 %, GRT II 34 %, Hb 99 %, FI 1,03, BSG 3/9, Magensaft normacid; LP-Liquor: 10/3 Lympho, ges. Ew. 28 mg%

13. H. W. 62 Jahre, Bauhelfer, seit einem Jahr unsicher beim Gehen und Schmerzen an den Füßen. Dann ein Taubheitsgefühl an beiden Beinen und Schmerzen im Lumbalbereich. Strumpfförmige Hypästhesie und Hypalgesie bds. bis zu den Knien; breitbeinig-ataktischer Gang; Areflexie der unteren Extremitäten.

Merk- und Konzentrationsfähigkeit des Pat. sind deutlich herabgesetzt. Kritiklosigkeit und ein sehr lückenhaftes Altgedächtnis. Eine hirnorganische Wesensänderung mit Demenz ist anzunehmen. Auffallende Remission unter B_{12}-Therapie.

GRT I 33 %, GRT II 31 %, Hb 96 %, FI 1,03, BSG 6/18, LP-Liquor: 23/3 Lympho, ges. Ew. 70 mg%

14. S. H. 51 Jahre, Malermeister, seit 15 Jahren Beschwerden mit dem Magen (ulcus). Vor einem Jahr Schmerzen im Kreuz, einige Wochen später zunehmende Unsicherheit beim Gehen, besonders beim Treppensteigen.

Allgemeine Reflexsteigerung mit positiven Pyramidenbahnzeichen. Am linken Bein deutliche Lagesinnstörung, rechts fraglich. Breitbeiniger, spastisch-ataktischer Gang.

GRT I 26 %, GRT II 28 %, Hb 77 %, FI 0,99, BSG 9/29, Magensaft normacid; Saugbiopsie ergab eine Antrumgastritis; LP-Liquor: 2/3 Lympho, ges. Ew. 27 mg%

15. S. K. 48 Jahre, Hausfrau, vor zwei Jahren Schwäche in beiden Beinen. Zunehmende Unsicherheit beim Gehen, dann Kribbeln in den Händen und Kraftlosigkeit der Arme. Seit einem halben Jahr gehunfähig; gürtelförmiges Taubheitsgefühl am Unterleib. Allgemeine Reflexsteigerung bei positivem Babinski und Trömner. Spastische Parese der Beine. Ab D 1 abwärts und ab Ellbogen Hypästhesie für alle Qualitäten. Lagesinnstörung an beiden Füßen. Incontinentia urinae.

Pat. wirkt psychomotorisch verlangsamt und aspontan; sie zeigt eine erhebliche affektive Labilität und ist deutlich depressiv verstimmt.

GRT I 9 %, GRT II 15 %, Hb 65 %, FI 0,99, BSG 40/80 (bei mehrfacher Kontrolle, konnte nicht abgeklärt werden), Magensaft hstrf. anacid; LP-Liquor: 2/3 Lympho, ges. Ew. 47 mg%

16. H. E. 63 Jahre, Rentnerin, seit einem halben Jahr Steifheitsgefühl in den Beinen. Jetzt ohne Unterstützung gehunfähig. Strumpfförmig Kribbeln in den Beinen und ein "komisches" Gefühl in den Fingern. Areflexie der unteren Extremitäten bei positivem Babinski links. Keine spitz-stumpf Unterscheidung an den Unterschenkeln und Füßen, sowie eindeutige Lagesinnstörung an den unteren Extremitäten. Ataktisches Gangbild bei Unterstützung.

Vielleicht geringe Wesensänderung, kein sicherer Anhalt für Demenz.

GRT I 2 %, Hb 82 %, FI 0,89, BSG 18/40, Magensaft hstrf. anacid; LP-Liquor: 5/3 Lympho, ges. Ew. 53 mg%

17. G. A. 62 Jahre, Bergmann, seit einem Jahr wegen Schmerzen in beiden Beinen in ärztlicher Behandlung. Bei der Aufnahme das Gefühl eines eisernen Rings um die Waden. Schwächegefühl beim Gehen und ein Kribbeln in den Füßen, die mal heiß, mal kalt seien, Gefühl, als ob er ständig auf einem Teppich gehe.

Reflexgeschehen unauffällig; Lagesinnstörung des linken Fußes.

Pat. wirkt verlangsamt und ist affektlabil; auf der Station hilflos und anlehnungsbedürftig; deutlich organische Wesensänderung.

GRT I 26 %, GRT II 65 %, Hb 85 %, FI 1,00, BSG 2/5; Magensaft subacid; LP-Liquor: 44/3 Lympho, ges. Ew. 68 mg%

18. L. I. 71 Jahre, Hausfrau, vor acht Wochen Schmerzen in den Beinen und zunehmende Gehbehinderung; bei der Aufnahme gehunfähig. Taubheitsgefühl in beiden Händen und Blasenstörungen.

Areflexie der unteren Extremitäten bei positiven Pyramidenbahnzeichen. Die Art der Sensibilitätsstörung v. a. der unteren Extremitäten konnte wegen der psychischen Alteration nicht exakt eruiert werden. Fragliche Lagesinnstörung an den Füßen. Incontinentia urinae.

Pat. erschient hirnorganisch wesensverändert mit fraglich beginnender Demenz.

GRT pathologischer Wert, ohne Zahlenangabe; Hb 64 %, FI 1,23; BSG 26/58; Magensaft subacid; LP-Liquor: 4/3 Lympho, ges. Ew. 24 mg%; Sternalpunktat: megaloblastische Kernreifungsstörung, kryptogenetische Perniciosa - entweder Frühstadium oder mit B_{12} vorbehandelt (GRT)

19. M. G. 61 Jahre, Hilfsarbeiter, seit 1944 ulcus duodeni. Am 4. 1. 1966 Magenresektion wegen Narbengeschwür. Am 3. 3. 1966 plötzliches Ameisenkribbeln in den Endgliedern aller Finger; einen Tag später auch in den Füßen. Kurz darauf akut einsetzende Kraftlosigkeit in beiden Beinen bis zur Stehunfähigkeit innerhalb weniger Tage. Zugleich starke Schmerzen im Kreuz, die in die unteren Extremitäten ausstrahlten. Gelegentlich Schwindelanfälle mit Schwanken und frontaler Kopfschmerz. Drei Tage vor der Aufnahme zunehmende Schwäche der oberen Extremitäten mit gesteigertem Kribbelgefühl. Aufnahme am 14. 3. 1966 (Einweisungsdiagnose: akute schwere Polyneuritis): komplette Areflexie bei nahezu vollständiger Paralyse der Beine. Sensibilitätsstörung im Bereich der unteren Extremitäten, die sich ventral bis etwa D 8, dorsal bis zur Mitte glutei fortsetzen. Allästhesie, Hyperpathie, aufgehobener Vibrationssinn; deutliche Lagesinnstörung, Temperatursinn erhalten. An beiden Unterarmen und Händen - außen mehr als innen - Allästhesie und Hyperpathie.

Die Konzentrations- und Merkfähigkeit des Pat. ist erheblich eingeschränkt. Insgesamt besteht bei dem Pat. eine hirnorganische Wesensänderung und Demenz.

Das Befinden des Pat. verschlimmert sich zusehends; er verstirbt plötzlich acht Tage nach der Aufnahme unter den Zeichen einer Atemparese.
Sektion: Funikuläre Myelose im fortgeschrittenen Zustand mit weitgehender Entmarkung der Hinter-, Vorder-Seiten-, und Vorderstränge. Da auch die medulla oblongata betroffen war, kam es zu Schluckstörungen. Eine dadurch bedingte massive Aspiration von Speisen mit einem die beiden Stammbronchien verschließenden Bolus führte den Tod herbei.

Hb 93 %, FI 1,01; BSG 11/34; LP-Liquor: 9/3 Lympho, ges. Ew. 231 mg%; SOP-Liquor: 8/3 Lympho, ges. Ew. 27 mg%; deutliche Ausfällung bei Mastix und Goldsol.

20. J. J. 44 Jahre, Hausfrau, mit 14 Jahren schon Magengeschwüre und mit 22 Jahren deswegen nach Billroth II operiert. Mit 27 Jahren wurde erstmalig eine Blutarmut festgestellt (49 %), weshalb sie zwischenzeitlich immer in Behandlung war (und mehr oder weniger regelmäßig Vitamin B_{12} bekam).

Seit einem halben Jahr Schmerzen in der li. Hüfte, bis zum Unterschenkel ausstrahlend. Seit vier Wochen Taubheits- und Schweregefühl des li. Beines mit starken Schmerzen. Das Bein "gehorche" ihr nicht mehr recht und das Wasser staue sich in der Blase.

Unauffälliges Reflexgeschehen. An den Beinen nach distal zunehmende Hypästhesie. Lagesinnstörung der li. Zehengelenke.

Die Pat. zeigte eine auffallende Teilnahmslosigkeit bei ausgeprägter Konzentrationsschwäche. Sie war bedrückter Stimmung und ermüdete während des Gespräches rasch.

GRT I 19 %, GRT II 41 %; Hb 70 %, FI 1,0; BSG 8/21; LP-Liquor: 2/3 Lympho, ges. Ew. 25 mg%

21. W. M. 41 Jahre, Molkereigefhilfe, vor neun Monaten Steifwerden der Beine und ein Kribbeln in Händen und Füßen. Unsicherheit beim Gehen mit dem Gefühl, ständig auf einem dicken Teppich zu laufen. Abnahme von Libido und Potenz. Positiver Trömner. Reflexsteigerung der unteren Extremitäten. Erschöpflicher Ach. Klonus; ataktischer Gang. Hypästhesie beider Arme bis zur Schulter und von D 6 bis zu den Zehen. Tiefensensibilität sowohl an den Füßen als auch an den Händen aufgehoben. Stimmung vielleicht flach euphorisch.

GRT I 4,4 %, GRT II 12,9 %; Hb 15,5 %, FI 0,97; BSG 1/3; Magensaft hstrf. anacid, Saugbiopsie: atrophische Magenschleimhaut; LP-Liquor: 6/3 Lympho, ges. Ew. 68 mg%

22. S. P. 69 Jahre, Rentnerin, vor einem halben Jahr zunächst "Ameisenlaufen" in den Händen und Füßen. Dann allmählich beginnende Schwäche der Beine mit zunehmenden Gehbeschwerden. Bei der Aufnahme ohne Unterstützung nicht gehfähig. Heftige Schmerzen in den Waden ("wie mit dem Messer geschnitten"); Beschwerden beim Wasserlassen.

Vollständige Areflexie mit Ausnahme von BDR. Gang bei Unterstützung schwankend ataktisch. Lagesinnstörung an beiden Füßen.

GRT I 4,0 %, GRT II 8,4 %; Hb 68 %, FI 1,03;
BSG 11/26; Magensaft hstrf. anacid; LP-Liquor: 4/3 Lympho, ges. Ew. 56 mg%

23. B. W. 71 Jahre, Rentner, vor einem Jahr Kribbeln in den Fingerspitzen. Seit einem viertel Jahr unsicher beim Gehen, außerdem ein taubes Gefühl an den Füßen und Fingerspitzen. Gefühl, immer über einen dicken Teppich zu gehen. Allgemeine Reflexsteigerung bei positivem Babinski bds. Störung der Oberflächensensibilität an beiden Beinen. Lagesinnstörung in allen Zehgelenken. Paraspastik der Beine; spastisch-ataktischer Gang. Andeutungsweise flache Euphorie.

GRT I 20,3 %, GRT II 7 % (Pat. wurde während GRT II tägl. mit 1000 Gamma inaktivem B_{12} therapiert!).
Hb 74 %, FI 1,03; BSG 6/18; Magensaft hstrf. anacid; Saugbiopsie: hochgradig atrophische Gastritis; LP-Liquor: 3/3 Lympho, ges. Ew. 43 mg%

24. S. A. 51 Jahre, Techniker, seit 1 1/2 Jahren Kribbeln in beiden Beinen. Dann zunehmendes Taubheitsgefühl mit Unsicherheit beim Gehen. Seit einem halben Jahr auch Kribbelgefühle in den Armen und ein vermehrtes Kältegefühl an den Beinen. Krampfartige Schmerzen in den Füßen und Waden. Nach längerem Gehen Steifigkeit der Beine. Er sei auffallend vergeßlicher geworden.

Abgeschwächte Reflexe an den unteren Extremitäten. Herabsetzung der Sensibilität für Schmerz und Berührung strumpfförmig bis zum proximalen Drittel des Oberschenkels. Am ganzen rechten Arm und linken Unterarm sowie an beiden Fußsohlen kann spitz-stumpf nicht unterschieden werden.

Der Pat. wirkt insgesamt verlangsamt.

GRT I 18 %, GRT II 19 %; Hb 90 %, FI 1,02; BSG 15/36; Magensaft normacid; LP-Liquor: 10/3 Lympho, ges. Ew. 31 mg%

25. L. H. 52 Jahre, kfm. Angestellter, vor fünf Monaten Kribbeln in den Füßen und ein Schweregefühl sowie Taubheit in beiden Beinen. Seit einigen Wochen Steifigkeit der Hände und Beschwerden beim Gehen. Schwierigkeiten beim Denken, seine Sprache sei schwerfällig und langsam geworden, fühle sich psychisch verändert. Potenzstörungen. Sehr starke Reflexsteigerung der Beine mit positiven Pyramidenbahnzeichen. Spastische Paraparese der Beine. Spastisch-ataktischer Gang. Lagesinnstörung der linken Großzehe.

Der Pat. ist deutlich wesensgeändert. Er wirkt allgemein verlangsamt, besonders in der Sprache, bei zusätzlich artikulatorischen Schwierigkeiten. Intelligenz, Kritik und Urteilsvermögen scheinen abgebaut.

GRT I 6,2 %, GRT II 35,8 %; Hb 52 %, FI 0,96; BSG 10/20; Magensaft subacid; LP-Liquor: 1/3 Lympho, ges. Ew. 35 mg%

26. K. J. 69 Jahre, Rentner, seit drei Monaten ein Steifheitsgefühl in den Fingern sowie kribbelndes Ameisenlaufen und zeitweise taubes Gefühl in den Füßen und Beinen, aber auch ab und zu in den Händen. Nachlassen der Kraft in beiden Händen und seit zwei Monaten Gehbeschwerden durch Schwäche der Beine. Seit drei Wochen ohne Unterstützung nicht mehr gehfähig; sei immer reizbarer geworden und brause rasch auf.
Schwache Reflexe mit fraglich positivem Babinski links. Hypästhesie der Fingerspitzen und der Beine. Lagesinnstörung an beiden Füßen. Gang mit Unterstützung hochgradig ataktisch.
Denkablauf schwerst verlangsamt; auffallende Minderleistung des Neugedächtnisses und reduziertes Auffassungsvermögen. Der Pat. wirkt insgesamt dement.

GRT I 12,8 %, GRT II 61 %; Hb 70 %, FI 0,98; BSG 11/28; Magensaft subacid; LP-Liquor: 4/3 Lympho, ges. Ew. 34 mg%

27. K. H. 55 Jahre, Hausfrau, vor zwei Jahren die ersten Schwierigkeiten beim Gehen. Schwindelgefühle und zunehmende Verschlimmerung der Gehbeschwerden bis zur Gehunfähigkeit. Klagt über Schmerzen im Kreuz, schlechte Stimmungslage und ungewohnte Interessenlosigkeit.

Reflexsteigerung der unteren Extremitäten bei positiven Pyramidenbahnzeichen. Ach. Klonus links unerschöpflich, rechts erschöpflich. Vibrationssinn an den Beinen aufgehoben; Lagesinnstörung der Fußgelenke; Paraspastik der Beine. Gang breitbeinig-ataktisch, nur mit Hilfe möglich.

Ausgesprochene hirnorganische Wesensveränderung. Die Pat. ist umständlich und weitschweifig; eine Merkschwäche scheint vorzuliegen. Möglicherweise besteht eine beginnende Demenz.

GRT I 31,7 %, GRT II 43,6 %; Hb 86 %, FI 0,98; BSG 26/55; Magensaft normacid; LP-Liquor: 4/3 Lympho, ges. Ew. 36 mg%

28. E. W. 54 Jahre, Verw. Angestellter, vor sechs Jahren wegen Magengeschwüren nach Billroth II operiert. Seit einem Jahr sehr vergeßlich; er suche, was er in der Hand habe; wisse nicht mehr, wo er am Vortag gewesen sei und schreibe die einfachsten Worte falsch. Seit einigen Wochen pelziges Gefühl in den Fingerspitzen und den Füßen. Handschuh- und strumpfförmige Hypästhesie. Fragliche Lagesinnstörung an den Füßen. Pat. sieht Doppelbilder und ist auf dem rechten Ohr praktisch taub. Linksabweichung von uvula und Gaumensegel. Reflexgeschehen unauffällig. Der Pat. wirkt verlangsamt und ist schwerbesinnlich; er macht einen depressiven Eindruck und äußert sich ideenflüchtig.

GRT I 27,6 %, GRT II 33,3 %; Hb 88 %, FI 0,98; BSG 5/15; Magensaft normacid.

29. L. E. 40 Jahre, Arbeiter, seit zwei Jahren allmählich von den Fußspitzen aufsteigendes pelziges Gefühl, Kribbeln und Kälteempfinden, welche jetzt bis zum Nabel reichen und von zunehmenden Gehbeschwerden begleitet werden.

Lebhafte Reflexe der unteren Extremitäten. Hypästhesie ventral ab D 7, dorsal ab Mitte Oberschenkel nach distal zunehmend. Vibrationssinn an den Beinen vermindert. Gang leicht ataktisch.

Reduziertes Altgedächtnis bei ausreichender Merkfähigkeit, sonst unauffällig.

GRT I 4,5 %, GRT II 27 %; Hb 68 %, FI 0,98; BSG 7/17; LP-Liquor: 4/3 Zellen, 2 Lympho, 2 Neutro, ges. Ew. 39 mg%; Magensaft hstrf. anacid

30. M. H. 56 Jahre, Rentner, vor zwei Jahren wegen eines eingeschlafenen Gefühls in beiden Händen und Beinen schon beim Arzt. Seit einem halben Jahr stärker werdende Unsicherheit beim Gehen. Seit einem viertel Jahr Kraftlosigkeit der Beine. Seit sechs Wochen rede er "verkehrtes Zeug" (Fremdanamnese) und wisse er nicht mehr, welcher Tag sei und wo er sich befinde. Pat. klagt über ein Kloßgefühl im Hals.

Schwache Reflexe an den unteren Extremitäten. Gang mit steif durchgedrückten Beinen und ausgeprägter Ataxie. Sichere Störung der Tiefensensibilität an allen vier Extremitäten. Genitalfunktion nach Angaben erloschen.
Das verlangsamte Denken tritt hinter dem Verwirrtheitszustand des Pat. zurück. Er ist schläfrig und zugleich motorisch unruhig. Starke Störung der Merkfähigkeit mit Demenz.

Hb 74 %, FI 1,03; BSG 11/28; Magensaft anacid; LP-Liquor: 5/3 Lympho, ges. Ew. 39 mg%; unter Vitamin B_{12} Retikulozytenanstieg auf 26 ‰

31. M. W. 52 Jahre, Bergmann, wegen ulcus duodeni vor 13 und 8 Jahren wiederholt operiert. Müdigkeit in beiden Armen, rechts mehr als links, oft mit Schmerzen in der Armmuskulatur. Nachlassen des Gedächtnisses und gesteigerte Erregbarkeit, früher sei er die Ruhe selbst gewesen.

Reflexe an den oberen Extremitäten deutlich lebhafter. Fragliche Lagesinnstörung am rechten Fuß. Hypästhesie radial an beiden Unterarmen.

GRT I 18,2 %, GRT II 27,5 %; Hb 109 %, FI 0,99; BSG 1/2; Magensaft anacid; LP - Liquor: 3/3 Lympho, ges. Ew. 84 mg%

32. W. E. 43 Jahre, Hausfrau, vor 14 Jahren wegen Magengeschwüren nach Billroth II operiert und insgesamt schon viele Klinikaufenthalte, hauptsächlich wegen Operationen (zweimal Unterleibs Op., Magen Op., Galle Op.), aber auch wegen Depression.

Sie klagt, daß sie so schwermütig sei und dauernd weinen könne. Sie schlafe schlecht und habe vielerlei Beschwerden, vor allem Kopfweh. Neurologisch o. B. Die Stimmung der Pat. ist gleichmäßig depressiv gedrückt. Bei psychodynamischer Reduktion fehlen akut psychotische Erscheinungen. Die allgemeine Adynamie ist auffallend.

GRT I 17 %, GRT II 24,4 %; Hb 65 %, FI 0,95; BSG 2/7

33. P. E. 54 Jahre, Rentner, seit drei Jahren eine zunehmende Schwäche des linken Beines. Seit einem Jahr ist er dadurch immer stärker gehbehindert. Er klagt über Schmerzen, die vom Rücken in die Beine ausstrahlen.

Allgemeine Reflexsteigerung bei positiven Pyramidenbahnzeichen. Links erschöpflicher Ach.- und Pat. Klonus. Sensibilität unauffällig.

Starke spastische Paraparese der Beine.

GRT I 13,2 %, GRT II 18,4 %; Hb 90 %, FI 1,02; BSG 51/85; Magensaft normacid; LP-Liquor: 4/3 Lympho, ges. Ew. 22,4 mg%

34. C. F. 63 Jahre, Rentner, seit zwei Jahren Schlafstörungen, allgemeine Reizbarkeit und Nachlassen der Konzentrationsfähigkeit. Er kommt wegen "innerer Unruhe" in die Poliklinik, weil er Beruhigungstabletten haben wolle. Während des stationären Aufenthaltes klagt der Pat. plötzlich über Kribbeln in beiden Beinen, die auch beim Sitzen und Stehen taub würden.

Reflexe an den unteren Extremitäten nur sehr diskret. Der Pat. bietet sonst keine neurologischen Besonderheiten. Gestörte Merkfähigkeit, Affektlabilität. Im ganzen Wesen wirkt er verlangsamt.

GRT I 22,5 %, GRT II 40,4 %; Hb 75 %, FI 0,99; BSG 35/68; Magensaft hstrf. anacid; Saugbiopsie: chronisch-atrophische Umbaugastritis. LP-Liquor: 4/3 Lympho, ges. Ew. 36 mg%

35. H. H. 36 Jahre, Hausfrau, seit sechs Jahren vor allem im Herbst und Frühjahr depressive Phasen, die immer acht bis zehn Tage gedauert hätten (Angaben des Ehemannes). Seit fünf Monaten habe sie keine Lust und kein Interesse mehr, die Arbeit falle ihr schwer. Manchmal verspüre sie einen "Kloß" im Hals und bekomme keine Luft mehr. Ab und zu ein zuckendes Gefühl in Händen und Armen.

Bei der Pat. dominiert das depressive Bild mit Interesselosigkeit im Zustand bedrückter Stimmung. Im weiteren Verlauf auch selten agitiert.

GRT I 16,6 %, GRT II 23,4 %; Hb 76 %, FI 1,02; BSG 6/18; Magensaft subacid; Saugbiopsie: histologisch normale Magenschleimhaut; LP-Liquor: 0 Zellen, ges. Ew. 24 mg%

36. B. G. 46 Jahre, Bohrer, vor drei Jahren wegen eines Magengeschwürs operiert. Seit einem Jahr Schwindelgefühle und Unsicherheit beim Gehen. Kälte- und Taubheitsgefühl im linken Unterschenkel sowie ein nach distal zunehmendes Kribbeln und Ameisenlaufen. Starke Beeinträchtigung der Merkfähigkeit in letzter Zeit. Hyperästhesie und Allästhesie des linken Unterschenkels mit einem Maximum im distalen Drittel.

Lagesinn in den linken Zehengelenken vollständig aufgehoben. Lebhafte Eigenreflexe.

GRT I 16,3 %, GRT II 31,3 %; Hb 108 %, FI 1,0; BSG 3/10; Magensaft normacid.

37. J. R. 58 Jahre, Waldarbeiter, vor elf Jahren Magenteilresektion. Seit einem halben Jahr Taubheitsgefühl linksbetont in beiden Füßen, Unterschenkeln und Händen. Unsicherheit beim Gehen.

Lebhafte Reflexe der unteren Extremitäten. Bds. positiver Trömner und Rossolimo. Handschuhförmig und bis zu den Knien strumpfförmig reduziertes Temperaturempfinden, Hypästhesie und herabgesetztes Vibrationsempfinden. Lagesinn der unteren Extremitäten fraglich gestört. An beiden Händen verminderte Stereoagnosie. Spastischer Gang.

GRT I 23,2 %, GRT II 27,2 %; Hb 81 %, FI 0,99; BSG 20/45; Magensaft subacid;
LP-Liquor: 4/3 Lympho, ges. Ew. 39 mg%

38. K. R. 49 Jahre, Maler, vor acht Monaten erstmalig ein Kribbeln in den Fingern, "als ob dort Sand sei". Seit zwei Monaten Steifheitsgefühl der Beine, Gefühllosigkeit von der Leiste bis zu den Füßen und Beschwerden beim Gehen. Gefühl, auf Gummikissen zu gehen, eine zu enge Badehose anzuhaben und einen Ring um die Waden zu haben. Eigenreflexe der Beine stark vermindert bzw. erloschen. Querschnittsartige Hypästhesie vom Nabel an distalwärts und an beiden Händen für alle Qualitäten. Vibrationssinn an beiden Beinen erloschen. Lagesinn in den Zehengelenken aufgehoben. Gang unsicher, steif, ataktisch. Incontinantia alvi.

Der Pat. wirkt depressiv; er weint sogleich, wenn man ihn nach dem Befinden fragt.

GRT I 5 %, GRT II 7,4 %; Hb 67 %, FI 0,99; BSG 18/41; Magensaft hstrf. anacid; LP-Liquor: 4/3 Lympho, ges. Ew. 40 mg%;
unter B_{12} Therapie Retikulozytenanstieg auf 48 ‰

39. A. J. 58 Jahre, Rentner, vor zwei Jahren Gefühllosigkeit und Kraftlosigkeit des rechten Beines. Seit einem halben Jahr auch Gefühllosigkeit der rechten Hand. Seit drei Monaten Brennen im linken Fuß und zunehmende Kraftlosigkeit des linken Beines; das Wasser gehe häufig unfreiwillig ab.

Insgesamt deutliche Reflexsteigerung bei positiven Pyramidenbahnzeichen. Unerschöpflicher Ach. Klonus links. Hypästhesie ventral von knapp unterhalb der Leiste, dorsal ab Mitte Oberschenkel nach distal. Lagesinnstörung an beiden Füßen.

Tetraspastik.

GRT I 27,3 %, GRT II 59,0 %; Hb 92 %; BSG 10/26; Magensaft subacid

40. S. W. 64 Jahre, Rentner, seit sieben Jahren ist eine Lebercirrhose bekannt, in der MDP stark ausgeprägte Oesophagusvarizen. Seit einem Jahr zunehmende Gangstörung bei einer Betonung der rechten Seite. Seit zwei Wochen ohne Unterstützung gehunfähig.

Extreme Steigerung der Reflexe mit unerschöpflichem Ach. Klonus. Lagesinnstörung an beiden Füßen. Spastische Tetraparese, rechts stärker als links und unten stärker als oben. Organisches Psychosyndrom mit Verlangsamung, Kritikschwäche, Auffassungserschwerung und vorzeitiger Ermüdbarkeit.

GRT I 0,27 %, GRT II 3,67 %; Hb 53 %, FI 1,00; BSG 12/20; Magensaft hstrf. anacid; LP-Liquor: 3/3 Lympho, ges. Ew. 53 mg%; Mastix: Linksausfällung.

41. D. B. 51 Jahre, Rentnerin, vor einem halben Jahr zum erstenmal Schwindelanfälle, die sich dann im Abstand von drei bis vier Wochen wiederholten. In letzter Zeit fast alle acht Tage, dabei manchmal Steigerung bis zum Erbrechen. Allgemein lebhafte Reflexe mit positiven Pyramidenbahnzeichen. Lagesinnstörung der rechten Großzehe. Vibrationsempfinden an beiden Beinen aufgehoben. Stark beinbetonte Tetraspastik. Deutliche Auffassungs- und Merkfähigkeitsstörung! Das Altgedächtnis ist ebenfalls in Mitleidenschaft gezogen. Auffallende Verlangsamung.

GRT I 14 %, GRT II 20 %; Hb 81 %; BSG 9/22; Magensaft normacid; LP-Liquor: 1/3 Lympho, ges. Ew. 25 mg%

42. M. H. 33 Jahre, Maurer, wurde in akut-psychotischem Zustand eingeliefert. Der Pat. bringt unverständliche Worte heraus und zittert am ganzen Körper. Nach lautem Anrufen macht er die Augen plötzlich auf und meint:

"Ich bin tot, du bist auch tot". Fragt, wo er denn sei. Dabei wirkt er völlig unauffällig. Dann lacht er plötzlich mit lauter Stimme. Nach raschem Abklingen des akut-psychotischen Zustandes auf Haloperidol gibt der Pat. an, daß er am Vortag Stimmen gehört habe, die immer aufdringlicher und lauter wurden. Trinkt täglich bei der Arbeit ca. 2 - 3 l Bier (Maurer).

Neurologisch unauffällig. Nach Rückbildung der akuten Erscheinungen stimmungsmäßig dysphorisch.

GRT I 26,4 %, GRT II 36,4 %; Hb 54 %, FI 1,01; (im BB leichte Anisocytose und metachrome Erys), BSG 6/20; Magensaft normacid; LP-Liquor: 0 Zellen, ges. Ew. 25 mg%; unter B_{12} Therapie Retikulozytenanstieg auf 60 ‰

43. S. R. 26 Jahre, Hausfrau, seit sechs Wochen krampfartige Schmerzen in beiden Beinen und Füßen. Gefühl, als ob "Strom" durch die Beine gehe. Gleichzeitig zunehmende Schwäche beider Beine und daraus resultierende Gehbehinderung insbesondere beim Treppensteigen.

Lebhafte Reflexe der unteren Extremitäten. Hypästhesie beider Beine bis zur Leistenbeuge. Vibrationsempfinden vom Knie bis unter den Rippenbogen aufgehoben. Steifbeinig unsicherer Gang.

GRT I 22 %; Hb 83 %, FI 1,01; BSG 4/10; Magensaft subacid; LP-Liquor: 1/3 Lympho, ges. Ew. 30 mg%

44. R. O. 45 Jahre, Kraftfahrer, in den letzten Jahren dreimal wegen seiner Beschwerden, die als Bandscheibenleiden gedeutet wurden, in Kur. Spürt ein heißes Gefühl in der LWS, das bandförmig nach vorne strahle. Taubheitsgefühl an den Beinen und am Unterleib. Zunehmende Unsicherheit beim Gehen. Nachlassen der Genitalfunktion.

Lebhafte Eigenreflexe der unteren Extremitäten. Hosenartig hypästhetische Zone. Deutliche Lagesinnstörung an beiden Beinen. Unsicher atakti-scher Gang.

Der Pat. wirkt im Denkablauf verlangsamt.

GRT I 29,2 %, GRT II 20,1 %; Hb 88 %; BSG 8/20; LP-Liquor: 3/3 Lympho, ges. Ew. 25 mg%

45. D. H. 46 Jahre, Rentner, vor 13 Jahren angeblich Halsmarmkontusion und seitdem ein taubes Gefühl am Körper. Im letzten Jahr und besonders in den letzten Monaten zunehmende Verschlechterung mit einem Spannungsgefühl in den Händen und über der Brust, Steigerung des Taubheitsgefühls und gleichzeitige Abnahme der Kraft.

Geringe Reflexsteigerung an den Beinen bei fraglich positiven Pyramidenbahnzeichen. Hypästhesie am ganzen Körper ab C 3, an den Extremitäten distal betont und in der Leistengegend aufgehellt. Lagesinn, Vibrations- und Temperaturempfinden an den Extremitäten herabgesetzt.

GRT I 25,6 %, GRT II 43,2 %; Hb 81 %; BSG 3/8; LP-Liquor: 2/3 Lympho, ges. Ew. 27 mg%

46. K. M. 31 Jahre, Hausfrau, vor sechs Wochen das Gefühl, unförmig dick zu sein und in den Beinen ein "komisches" Empfinden. Jetzt auch Beschwerden in den Händen; zuerst ein Kribbeln, dann ein Steifheitsgefühl. Mit den Fingern könne sie keine feinen Bewegungen mehr machen, wie Knöpfe schließen oder ähnliches.

Beinreflexe außerordentlich lebhaft. Deutliche Lagesinnstörung der Finger. Handschuhförmige Hypästhesie.

GRT I 23,4 %, GRT II 54,6 %; Hb 94 %; BSG 7/14; LP-Liquor: 7/3 Lympho, ges. E_w 55 mg%; Mastix und Goldsol Linksausfällung.

47. M. M. 53 Jahre, Hausfrau, wegen Magenbeschwerden schon wiederholt stationär im Krankenhaus. Seit zwei Jahren zunehmend ein "Zucken" und "Klopfen" in den Därmen, daß sie es vor Schmerzen kaum aushalte. Klagt weiterhin über Rückenschmerzen, einen dauernden Druck im Kopf und über ein Ziehen in beiden Armen, daß sie oft müde und nervös sei, alles schwer nehme und leicht weine.

Außerordentlich lebhafte Reflexe; erschöpflicher Ach. und Pat. Klonus.

Die Pat. wirkt allgemein antriebsarm und "lahm" sowie klagsam und hypochondrisch.

GRT I 17,6 %, GRT II 22,1 %; Hb 83 %; BSG 5/15; Magensaft hstrf. anacid.

Zusätzlich sollen noch vier Patienten aufgeführt werden, bei denen sich im GRT eine pathologisch erniedrigte Vitamin B_{12}-Resorption ergab, ohne daß die Diagnose einer funikulären Myelose mit Sicherheit hätte gestellt werden können.

A Bei zwei Patienten mit funikulärer Symptomatik ließ sich gleichzeitig ein langjähriger Contergangebrauch beziehungsweise eine längere INH-Therapie nachweisen. Wie schon im Kapitel "Antivitamine" erwähnt wurde, haben auch schon BROSER und ROBERTSON bei längerer Thalidomid-Einnahme Vitamin B_{12}-Mangelerscheinungen beobachtet (26, 138).

Ob das eine das andere bedingt oder ob hier eventuell zwei pathogenetische Faktoren synergistisch zusammenwirken oder ob sie überhaupt miteinander zu tun haben, kann nicht gesagt werden.

Auffallend ist bei dem Patienten L. E. der pathologische Wert im GRT I mit einem signifikanten Anstieg im GRT II.

B Zwei weitere Patienten hatten gleichzeitig einen Rückenmarks-Tumor.

A Vitamin B_{12}-Resorptionsstörung und funikuläre Symptomatik bei gleichzeitig langjährigem Contergangebrauch beziehungsweise längerer INH-Therapie.

I. L. E. 69 Jahre, Rentnerin, die von Ende 1959 bis Mitte 1961 Abend für Abend Contergan als Schlafmittel eingenommen hatte und 1965 wegen ihrer Beschwerden in die Klinik kam.

Seit 1960 ein krampfendes Gefühl in beiden Füßen, besonders nachts. Die Füße seien wie eingepresst und gespannt und sie habe keinen Tastsinn in den Fußsohlen mehr. Es fehle ihr der Kontakt zum Boden, sie habe das Empfinden, nicht mehr richtig gehen zu können. Seit 1962 auch Kribbeln in den Fingerspitzen. Während des stationären Aufenthaltes klagt die Pat. immer wieder über nächtliche Akroparästhesien.

Vibrationsempfinden von distal rechts bis zur Hüfte links bis zum Knie deutlich herabgesetzt.

Psychisch altersentsprechend bereits leicht abgebaut. Es fallen vor allem Beeinträchtigungen des Neugedächtnisses auf.

GRT I 22 %, GRT II 45 %; Hb 90 %, FI 0,93; Magensaft normacid.

II. G. N. 62 Jahre, Rentner, im Vorjahr über vier Monate wegen Pleuritis exudativa mit Rimifon (INH) therapiert. Seit etwa einem Jahr habe die Kraft der Beine nachgelassen. Schmerzen und Brennen in den Unterschenkeln. Zunehmende Gangunsicherheit und jetzt auch ein Kribbeln und eine Kraftminderung in beiden Händen.

An den Beinen und Armen Hypästhesie, die jeweils nach distal stark zunimmt, an den Füßen fast bis zur kompletten Anästhesie. Vibrationssinn im distalen Bereich der Beine aufgehoben. Reflexsteigerung an den oberen Extremitäten stärker als an den unteren. Ataktisches Gangbild.

Der Pat. wirkt unruhig. In seinem Denken, Handeln und Auffassen ist er verlangsamt. Auch das Gedächtnis ist beeinträchtigt.

GRT I 22,6 %, GRT II 31,5 %; Hb 81 %; BSG 2/3; Magensaft normacid; LP-Liquor: 4/3 Lympho, ges. Ew. 44 mg%.

B Erniedrigter Vitamin B_{12}-Resorption und gleichzeitig bestehender Rückenmarks-Tumor.

I. R. C. 67 Jahre, Rentnerin, vor zehn Monaten Rückenschmerzen und ein Schweregefühl in den Beinen. Allmählich sich entwickelnde Unsicherheit beim Gehen, dann ein Kribbeln und Ameisenlaufen in beiden Füßen und weniger oft auch in den Fingerspitzen. Spontaner Stuhlabgang und Harninkontinenz.

Allgemeine Reflexsteigerung mit positiven Pyramidenbahnzeichen und beiderseits unerschöpflichen Ach. Kloni. Schmerz- und Druckempfinden bei erhaltenem Temperatursinn an beiden Unterschenkeln herabgesetzt. Aufhebung von Vibrations- und Lagesinn an den Beinen. Gang unsicher, breitbeinig, ataktisch.

GRT I 20,4 %, GRT II 25 %; Hb 86 %, FI 1,00; BSG 10/25; Magensaft hstrf. anacid; Saugbiopsie: chronisch-atrophische Gastritis; LP-Liquor: 4/3 Lympho, 4/3 Neutro, ges. Ew. 41,4 mg%; als auch unter Vitamin B_{12} Therapie der Zustand der Pat. sich laufend verschlechterte, ergab sich in der weiteren Diagnostik im Queckenstedt'schen Versuch ein subtotaler Stopp. In einer wiederholten LP zeigte sich nunmehr ein ges. Ew. von 95 mg% im Liquor, im SOP-Liquor betrug das ges. Ew. 14 mg%. Bei der Pantopaque-Myelographie war eine Unterbrechung zwischen BWK 9 und 10 zu beobachten. Die Pat. wurde in die Neurochirurgische Klinik verlegt. Bei der Operation fand sich ein gut nußgroßes Meningeom in Höhe von D 6/7. Die Pat. wurde postoperativ und nach der Entlassung mit Vitamin B_{12} weiterbehandelt. Bei der ambulanten Nachuntersuchung nach einem halben Jahr zeigte sich eine Besserung. Es kam zur Rückbildung der Parästhesien und der interkurrent aufgetretenen Fußheberschwäche.

H. L. G. 54 Jahre, Hausfrau, vor drei Jahren pelziges Gefühl an den Fußsohlen, dazu Ameisenlaufen in beiden Füßen. Die Beine hätten sich wie prall geschwollen angefühlt. Seit zwei Jahren ein Schweregefühl in beiden Unterarmen und ein Kribbeln in den Händen. Beim Stuhlgang könne sie das Gefühl beim Durchtreten nicht mehr wahrnehmen.

Reflexsteigerung an den unteren Extremitäten mit beiderseits positivem Babinski; fehlende BDR. Hypästhesie und Aufhebung des Vibrationssinnes in den distalen Abschnitten der Extremitäten sowie der Knie- und Gesäßregion. Gering spastisch-ataktisches Gangbild.

GRT I 10,3 %; Hb 90 %; BSG 9/30; Magensaft normacid; LP-Liquor: 13/3 Zellen, ges. Ew. 77 mg%; SOP-Liquor: 6/3 Lympho, ges. Ew. 25 mg%;
Im Queckenstedt'schen Versuch zeigte sich eine Behinderung der Liquor-Passage. Bei der Pantopaque-Myelographie kam es zu einem kompletten Kontrastmittelstop bei C 7. Auch neuroradiologisch wurde der Verdacht auf einen intramedullär-raumfordernden Prozess bestätigt. Die Pat. wurde in die Neurochirurgische Klinik verlegt. Bei der Operation wurde ein intramedullärer spinaler Tumor mit Neurinom-ähnlichen Strukturen bei C 6/7 gefunden. Durch Lungenembolie postoperativ exitus letalis.

VII Auswertung und Schrifttumvergleich

1. Geschlechtsverteilung - Altersverteilung Zeitdauer bis zur stationären Aufnahme

In unserem Krankengut finden sich 18 weibliche Patienten und 29 männliche Patienten. Das Geschlechtsverhältnis beträgt also 38 % (weiblich) : 62 % (männlich).

BREMER fand 1933 bei 120 eigenen Fällen und bei 700 Fällen, die er aufgrund der Literatur zusammengestellt hatte, keine wesentlichen Unterschiede in der Geschlechtsverteilung (25). Große Untersuchungsreihen lassen sogar eher eine Bevorzugung des weiblichen Geschlechts erkennen (45).

Die Altersverteilung unserer Patienten weist einen Gipfel zwischen 50 und 60 Jahren auf (Abb. 5). Das Durchschnittsalter lag ziemlich nahe bei 50 Jahren ($\bar{m}$ = 50,55). - Der jüngste Patient war 26 Jahre alt, die beiden ältesten 71 Jahre.

Der Zeitraum zwischen Erkrankungsbeginn und stationärer Aufnahme in die Universitäts-Nervenklinik war unterschiedlich (Abb. 6). Allerdings kamen schon 83 % der Patienten (= 39) innerhalb der ersten beiden Jahre nach dem Erkrankungsbeginn zu uns in die Klinik.

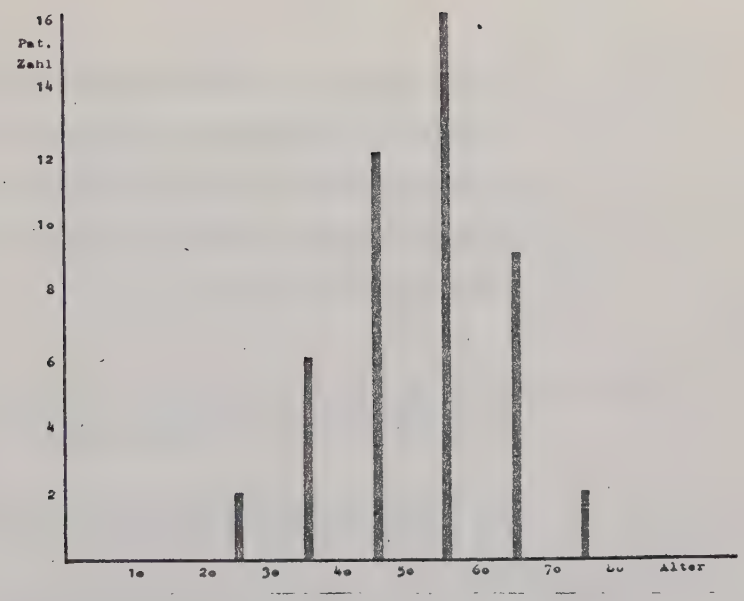


Abb. 5: Altersverteilung

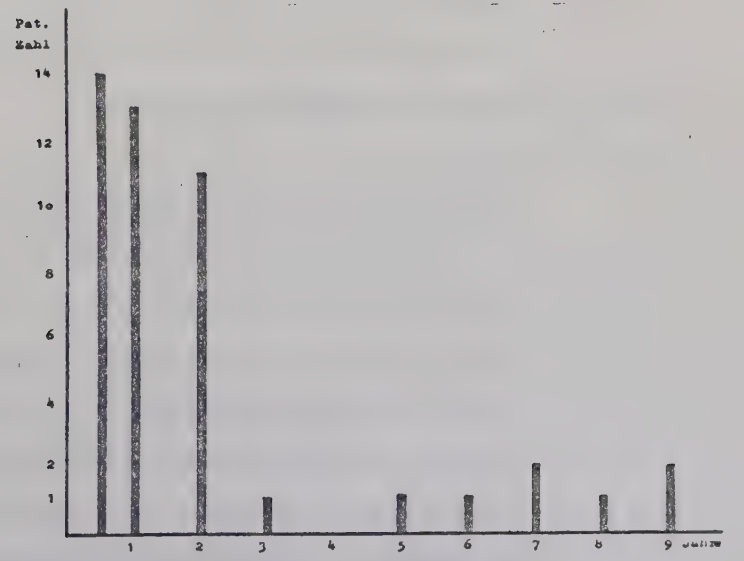


Abb. 6: Zeitraum zwischen Erkrankungsbeginn und stationärer Aufnahme

Über einen besonders foudroyant verlaufenden Fall, bei dem das Auftreten der ersten Symptome nur wenige Tage zurücklag, und der diagnostisch durch die Sektion gesichert werden konnte, ist oben berichtet worden (Fall 19). Der Patient starb 8 Tage nach der Aufnahme.

2. Magenanamnese und Magenuntersuchungen

42,5 % der Patienten wiesen eine auffällige Magenanamnese vor:
7 Patienten hatten eine Magenoperation hinter sich, 3 Patienten gaben an, früher ein Magengeschwür gehabt zu haben und 10 Patienten klagten spontan über schon länger, zum Teil von Jugend an bestehende Magenbeschwerden.

Bei den 7 Patienten, die am Magen operiert wurden, kam es im Durchschnitt nach ungefähr 6 1/2 Jahren zu den ersten Symptomen eines Vitamin B_{12}-Mangels. Der längste Zeitraum zwischen Erstsymptomatik und Magenoperation betrug 21 Jahre, bei einer Patientin, die seit der Operation von ihrem Hausarzt mehr oder weniger regelmäßig Vitamin B_{12} bekommen hatte. Den kürzesten Zeitraum wies der Patient M. G. auf (Fall 19), bei dem die Erkrankung ganz plötzlich und akut zwei Monate nach einer

Magenresektion einsetzte, und der wenige Tage nach der Aufnahme und 2 1/2 Monate nach der Operation in unserer Klinik verstarb. Bei der Sektion fand sich eine funikuläre Myelose im fortgeschrittenen Zustand mit weitgehender Entmarkung der Hinter-, Vorderseiten- und Vorderstränge.

Bei drei weiteren Patienten konnte in der Anamnese ein Alkoholabusus eruiert werden.

Auffallend erscheint, daß von den Patienten mit einer "Magen"- beziehungsweise "Alkoholanamnese" 74 % Männer waren. Vielleicht resultiert daraus bei unseren Fällen das deutliche Überwiegen des männlichen Geschlechtes.

Durch fraktionierte Magenaushebung oder an Hand des Elektrogastrogramms wurde 40mal eine Magensaft-Bestimmung durchgeführt. Dabei waren die Säureverhältnisse bei

16 Patienten histaminrefraktär-anazid	(= 40 %)
3 Patienten anazid	(= 7,5 %)
10 Patienten subazid	(= 25 %)
11 Patienten normazid	(= 27,5 %)

Bei 10 der normaziden Patienten wurde ein GRT durchgeführt,

welcher - mit einer Ausnahme - immer eine deutlich unter 30 % liegende Vitamin B_{12}-Retention ergab. Unter den Patienten mit normazidem Magensaft waren 2 Patienten mit einer Magenoperation, 1 Patient mit einer histologisch gesicherten Antrumgastritis mit Beteiligung der Corpusschleimhaut sowie 1 Patient mit einer längeren "Alkoholanamnese". Dies sei deswegen so hervorgehoben, weil die Angaben in der Literatur bezüglich der Magensaftazidität bei funikulärer Myelose oft erheblich differieren.

WIECK fand in allen Magensaftuntersuchungen, die bei Patienten mit funikulärer Myelose durchgeführt wurden, ausnahmslos eine histaminrefraktäre Anazidität (179). SPATZ und Mitarb. geben eine histaminrefraktäre Anazidität in ca. 90 % ihrer Fälle an (157, 158, 159). BODECHTEL und SCHRADER dagegen schrieben: "Bei typischen funikulären Rückenmarkserkrankungen wird in mehr als einem Viertel aller Fälle freie Salzsäure im Magensaft gefunden (18)".

Unsere Ergebnisse zeigen deutlich, daß eine histaminrefraktäre Anazidität keineswegs eine conditio sine qua non bei der funikulären Myelose darstellt.

Bei 6 Patienten wurde eine Saugbiopsie der Magenschleimhaut vorgenommen; 5mal fand sich bei der histologischen Untersuchung eine pathologische Veränderung (Antrumgastritis, atrophische Schleimhaut, hochgradig atrophische Schleimhaut und 2mal eine chronisch-atrophische Umbaugastritis). Bei einem Patienten war die Magenschleimhaut normal.

3. Neurologische Symptomatik

Bei dieser Auswertung (Abbildung 7) wurden nur die 43 Patienten mit funikulärer Myelose berücksichtigt, da die restlichen 4 Patienten eine ausschließlich psychiatrische Symptomatik zeigten. Dabei kommen die objektiven neurologischen Störungen teilweise in den subjektiven Beschwerden der Patienten nochmals zum Ausdruck.

Die Prozentzahlen in Klammern stellen einen Vergleich zur neueren Literatur dar und sind einer Arbeit von SPATZ entnommen, die sich auf eine Analyse von 300 gesicherten Fällen stützt (157). Wie aus der graphischen Darstellung ersichtlich ist, werden die drei Zeichen: Parästhesien - Störungen der Tiefensensibilität - motorische Schwäche mit Recht als Kardinal-Symptome der funikulären Myelose genannt.

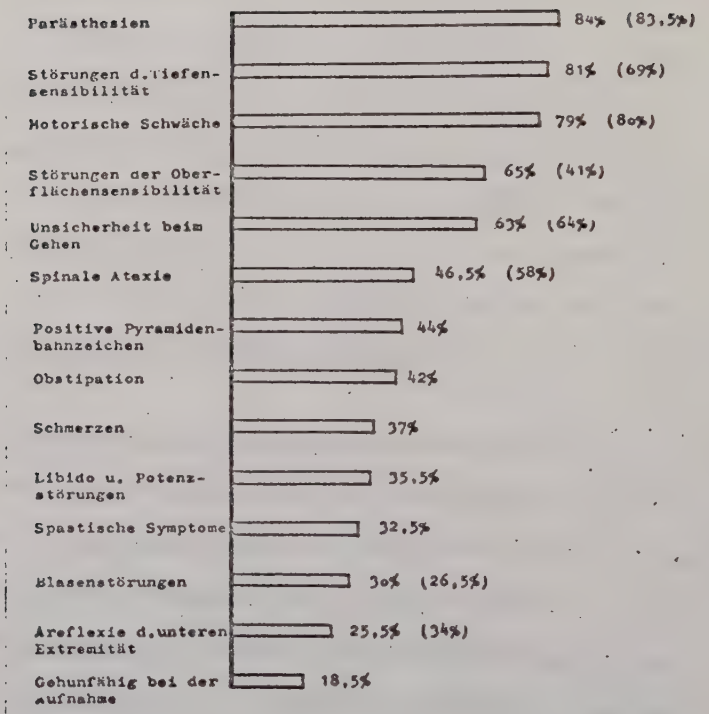


Abb. 7: Neurologische Symptomatik

Die geklagten Schmerzen waren fast ausschließlich im Beckengürtel und in der unteren Extremität lokalisiert. Die von SPATZ angegebene Zahl von 28 % betrifft ausschließlich die

Schmerzen in der unteren Extremität, sie läßt sich deshalb schlecht vergleichen (157).

Libido und Potenzstörungen wurden in Relation zur Zahl der männlichen Patienten ausgedrückt. Vielleicht erklärt sich daraus die große Differenz zu den Angaben von SPATZ, der Libido- und Potenzschwäche bei 8,5 % der Patienten feststellte (157).

Über Tiefenparästhesien klagten 4 Patienten, die ein "Schnüren" und "Enge-" oder "Bandempfinden" angaben. ("Einen eisernen Ring um die Waden"; "ein beengendes Gürtelgefühl"; "eine zu enge Badehose").

4. Hämatologischer Befund

Es wurde bereits aufgeführt, daß eine funikuläre Myelose völlig unabhängig von den entsprechenden Vitamin B_{12}-Mangelerscheinungen der Erythropoese auftreten kann. Von NONNE wurde 1893 auf die unabhängige Entwicklung von perniciöser Anämie und funikulärer Spinalerkrankung hingewiesen (124) und auch in neuerer Zeit wurde das von zahlreichen Autoren immer wieder bestätigt (18, 25, 38, 44, 45, 58, 59, 128, 158, 159, 175, 176, 179 u.v.a.).

Die Zahlenangaben dazu schwanken beträchtlich. SPATZ, WENDEROTH und FREY fanden bei 50 % ihrer Patienten keine Anämie, bei nur 26 % eine hyperchrome Anämie. Dabei handelt es sich um ein gemischtes, das heißt nicht internistisch oder neurologisch selektiertes Patientengut (159). WIECK dagegen fand bei immerhin 42 von 100 Patienten mit funikulärer Spinalerkrankung eine megaloblastische Anämie (177).

Es muß hervorgehoben werden, daß es sich bei uns um Patienten handelt, die ausnahmslos wegen primär neurologischer oder primär psychiatrischer Symptomatik (4 Pat.) in unsere Klinik aufgenommen wurden. Bei keinem Patienten war vor der Aufnahme eine deutlich pathologische Veränderung des Blutbildes bekannt. Bei allen Patienten wurde der Hb-Wert bestimmt; bei 40 Patienten zusätzlich der Färbeindex. Bei 9 Patienten wurde eine Sternalpunktion vorgenommen. 27 Patienten wiesen ein völlig unauffälliges Blutbild beziehungsweise Sternalpunktat (6 davon) auf.

Bei 20 Patienten zeigte sich eine Anämie, die in sechs Fällen als hyperchrom, 5mal als hypochrom und in 9 Fällen als normochrom zu bezeichnen war.

Von den sechs Patienten mit hyperchromer Anämie wurden drei sternal-punktiert. Dabei fanden sich jeweils die Zeichen einer klassischen perniciösen Anämie.

Eine Erklärung dafür, daß bei einer funikulären Myelose immer seltener Megaloblasten im Blut nachgewiesen werden, läßt sich aus folgender Tatsache geben: Viele Multi-Vitaminpräparate, insbesondere natürlich der Vitamin B - Reihe, enthalten Vitamin B_{12}.

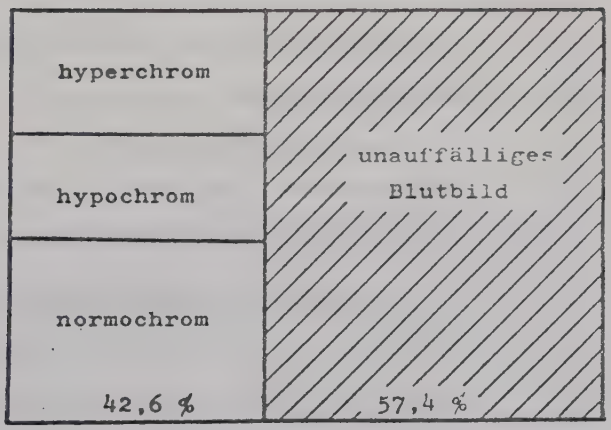


Abb. 8: Hämatologischer Befund bei 47 Patienten mit einer funikulären Myelose bzw. einer B_{12}-avitaminotischen Psychose.

Da diese Mittel vor allem auch bei Patienten mit vagen neurologischen Beschwerden unbekannter Herkunft zur Anwendung kommen, werden geringe Mengen Vitamin B_{12} mitverabreicht, die genügen, um das Blutbild zu normalisieren, während die neurologische Symptomatik weiter fortschreitet. Schon die beim Ganzkörper-Retentions-Test verabfolgte Menge an Radio-Vitamin B_{12} reicht aus, um ein megaloblastisches Bild des Knochenmarks zu verschleiern.

5. Liquoruntersuchungen

Bei 40 Patienten wurde eine Lumbalpunktion vorgenommen und der Liquor untersucht.

Allgemein werden in der Literatur nur geringfügige Veränderungen im Liquorbefund bei funikulärer Myelose beschrieben, die nicht über eine schwache Eiweißvermehrung oder leichte Pleozytose hinausgehen (18, 27, 44, '57, 145, 159). Unsere Befunde stimmen damit im wesentlichen überein. Bei 5 Patienten erhielten wir eine lymphozytäre Pleozytose im Höchstfall mit 44/3 Zellen (die übrigen Werte: 23/3; 19/3; 10/3; 10/3). 15mal zeigte sich eine Eiweißvermehrung mit über 40 mg% Gesamt-

Eiweiß. Die stärkste Eiweißerhöhung mit 231 mg% fand sich bei dem aufgeführten foudroyant verlaufenen Fall. Bei 36 Mastixreaktionen kam es 9mal zu einer unspezifischen Ausfällung in der Kolloidreaktion.

6. Elektroenzephalogramm

Bei 29 Patienten wurde ein Elektroenzephalogramm geschrieben:

6 waren allgemeinverändert oder wiesen einen Herdbefund auf

9 waren deutlich unregelmäßig, streckenweise langsam und frequenzlabil (Grenzbefunde)

5 waren sehr niedrig gespannt und fraglich normal

9 Befunde lagen im Normbereich.

7. Psychische Störungen (B_{12}-avitaminotische Psychose)

Von WOHLWILL wurde 1912 erstmals über psychische Störungen bei funikulärer Spinalerkrankung berichtet (185). Da entsprechend psychotische Zustandsbilder schon früher und häufiger bei perniciöser Anämie beobachtet und mit dieser in ursächlichen Zusammenhang gebracht wurden, bezeichnete man dieses Erscheinungsbild auch bei der funikulären Spinalerkrankung als "Perniziosa-Psychose".

Aber schon BREMER stellte 1933 zusammenfassend fest, daß die psychischen Veränderungen anderen Erscheinungen der perniciösen Anämie um Jahre vorauslaufen können und zuweilen auch unabhängig vom Vorhandensein einer funikulären Myelose sind (25).

Gerade in den letzten Jahren wurde immer wieder daraufhingewiesen, daß die psychischen Störungen als ein eigenes Krankheitsbild bei Vitamin B_{12}-Mangel zu betrachten sind (58, 145, 156 - 158, 175 - 180).

Aus dieser Erwägung heraus schlägt WIECK an Stelle von "Perniziosa-Psychose" die Bezeichnung "B_{12}-avitaminotische Psychose" vor (177). Diese exakte aber umständliche Bezeichnung

hat sich nicht durchgesetzt, so daß auch in neueren Arbeiten die Bezeichnung "Perniziosa-Psychose" immer wieder zur Anwendung kommt. Es wird angenommen, daß das Ausmaß der Psychose vom Grad des Vitamin B_{12}-Mangels abhängt (168). Demnach liegt die Vermutung nahe, daß es sich primär um eine Störung des Hirnstoffwechsels bei Vitamin B_{12}-Mangel handelt. Dies erklärt auch die Reversibilität des Prozesses, solange es noch nicht zu erheblichen organischen Veränderungen gekommen ist.

Reversible Syndrome der körperlich begründbaren Psychosen nennt WIECK "Funktionspsychosen"; er stellt sie den irreversiblen Syndromen, den "organischen Defektsyndromen" gegenüber (174, 178, 180).

Je nach ihrem Schweregrad reicht die "Funktionspsychose" vom leichten über das mittelschwere zum schweren Durchgangssyndrom und daran anschließend über Bewußtseinstrübung und Bewußtlosigkeit bis hin zum Koma. Bei schwerem und langanhaltendem Vitamin B_{12}-Mangel kann es auch zu einem organischen Defektsyndrom kommen (Abb. 9).

Wir versuchten, die psychotischen Zustandsbilder je nach ihrem

Ausmaß den einzelnen Durchgangssyndromen zuzuordnen (174). Bei 23 Patienten fanden wir organisch bedingte psychische Veränderungen.

12 Patienten zeigten leichte Störungen des Denkablaufes, der Wahrnehmung und der Gedächtnisfunktion. Auffallend oft waren depressive Züge zu beobachten (leichtes Durchgangssyndrom).

Bei 14 Patienten fanden sich Funktionsstörungen, wie sie im mittelschweren Durchgangssyndrom beschrieben wurden (u. a. stärkere Verlangsamung, Aspontaneität, Antriebsarmut, Schwerbesinnlichkeit, Denkstörungen).

Bei 2 Patienten bestand ein Verwirrtheitszustand mit motorischer Unruhe und vollkommener Desorientiertheit (schweres Durchgangssyndrom).

Als Grundlage der Beurteilung diente der bei der Aufnahme erhobene Befund. Unter der Behandlung mit Vitamin B_{12} kam es meist zu einem Zurückgehen der psychischen Störungen.

B_{12}-avitaminotische Psychose

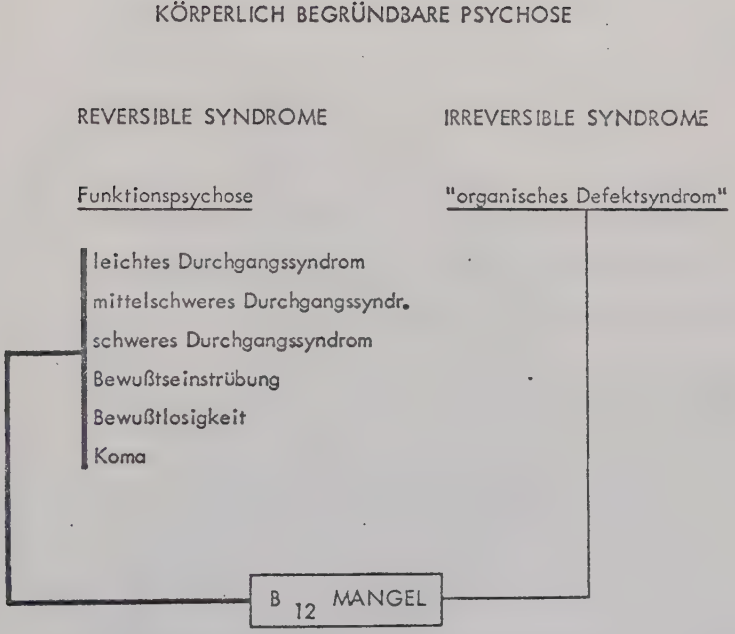


Abb. 9: Die B_{12}-Avitaminose führt vor allem zu Funktionspsychosen; in schweren Fällen kann sich auch ein organisches Defektsyndrom einstellen.

Einen funktionspsychotischen Störungsgrad, der über das schwere Durchgangssyndrom hinausging, konnten wir bei keinem Patienten feststellen.

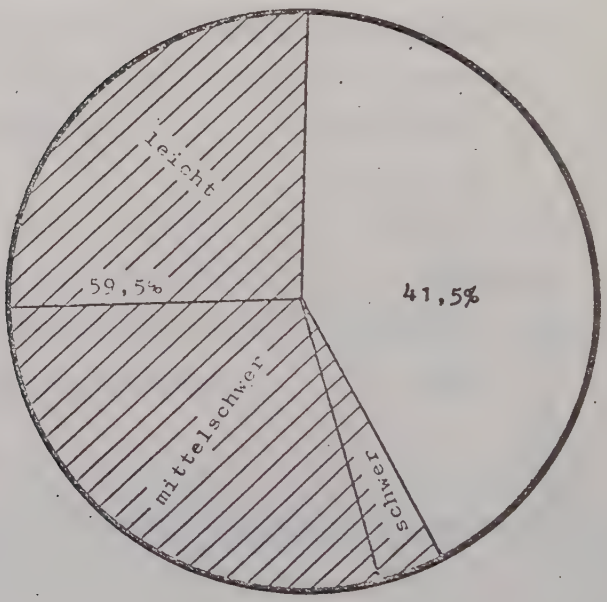


Abb. 10: 59,5 % der Patienten wiesen psychische Störungen auf, die sich vom leichten bis zum schweren Durchgangssyndrom erstreckten.

WIECK stellte bei 136 Patienten, die eine neuropsychiatrische

Symptomatik der B_{12}-Avitaminose aufwiesen, 78mal (57,4 %) Symptome einer körperlich begründbaren Psychose fest (177). SPATZ fand psychische Veränderungen in Form einer körperlich begründbaren Psychose nur in ca. 35 - 37 % seiner neuropsychiatrischen und internistischen Fälle mit einer B_{12}-Avitaminose (13, 157).

SOLLBERG beobachtete bei 41 von 83 Fällen eine psychische Mitbeteiligung, die er aber ausdrücklich nicht als körperlich begründbare Psychosen im Sinne von Kurt Schneider bezeichnete.

4 Patienten unseres Krankengutes zeigten ausschließlich psychische Störungen. Dreimal handelte es sich um ein depressives Syndrom, einmal um eine akute Psychose mit akustischen Halluzinationen.

In jedem dieser Fälle wurde ein Ganzkörperretentions-Test durchgeführt, der jeweils eine pathologisch-erniedrigte Vitamin B_{12}-Resorption aufdeckte. Bei den drei Patienten mit depressivem Syndrom sogar unter 18 % (17,6 %, 17 % und 16,6 %) im GRT 1. Bei dem Patienten mit der halluzinatorischen Psychose betrug der Wert 26,4 % im GRT 1.

WIECK fand bei 10 von insgesamt 136 Patienten ein isoliertes Auftreten einer B_{12}-avitaminotischen Psychose (177). SOLLBERG berichtet ebenfalls über 4 Fälle mit ausschließlich seelischen Störungen (156).

VIII Therapie der funikulären Myelose

Die Therapie der funikulären Spinalerkrankung besteht in einer hochdosierten Dauersubstitution von Vitamin B_{12}. Bei relativ früh erkannten und behandelten Fällen kann oft eine erstaunliche Rückbildung der neurologischen Störungen beobachtet werden. Dies erklärt sich aus der Restitutionsmöglichkeit der Myelinscheide bei noch intaktem Achsenzylinder. Sind die Achsenzylinder schon irreversibel geschädigt, dann kann in diesem Spätstadium zumindest noch ein Fortschreiten des Prozesses verhindert werden.

Leider läßt sich im Gegensatz zu den hämatologischen Befunden der Behandlungserfolg nicht exakt objektivieren, da es außer der neurologischen Symptomatik kein Kriterium gibt, nach welchem das Ausmaß der neuro-anatomischen Veränderungen intra vitam beurteilt werden könnte. Nach den Angaben vieler Auto-

ren (58, 134, 145, 158, 176) und den Erfahrungen unserer Klinik empfiehlt sich folgendes therapeutisches Vorgehen:

Als "Angriffsbehandlung" (58) und zur Auffüllung der erschöpften Körperdepots eine tägliche intramuskuläre Injektion von 1000 µg Vitamin B_{12} in den ersten beiden Wochen.

Dann sollen zweimal wöchentlich - für die Dauer eines Jahres - 1000 µg B_{12} injiziert werden, bevor man zu einer Dauersubstitution von 1000 µg Vitamin B_{12} pro Monat übergeht.

Eine entsprechend hohe Dosierung ist selbstverständlich auch bei der Vitamin B_{12}-Mangel-Psychose anzuwenden
In der Dosierungshöhe unterscheidet sich also die Therapie dieser beiden Manifestationsformen wesentlich von der Therapie der perniciösen Anämie, bei der schon relativ kleine, oral verabreichte Mengen von Vitamin B_{12} einen schnellen und deutlichen Therapieeffekt in den hämatologischen Befunden erkennen lassen. Die Gefahr einer Unterdosierung ist kaum gegeben.

Hydroxocobalamin wird gegenüber Cyanocobalamin langsamer resorbiert und verzögert ausgeschieden. Es erreicht dadurch deutlich höhere Gewebe- und Blutspiegel (57, 58, 164). Da es außer-

dem die physiologischere Form zu sein scheint (58, 89), sollte man es dem Cyanocobalamin vorziehen. Der Unterschied scheint auf der erhöhten Eiweiß-Bindung von Hydroxocobalamin zu beruhen (164).

Grundsätzlich ist auch eine hochdosierte, orale Vitamin B_{12}-Therapie möglich, da ca. 0,9 % des oral zugeführten Vitamins durch reine Diffusion resorbiert werden. Allerdings benötigt man dann, um bei erschöpften Körperdepots zum Beispiel 4500 µg Vitamin B_{12} zur Resorption zu bringen, statt 15 Injektionen von jeweils 1000 µg Hydroxocobalamin 64 orale Applikationen von jeweils 10 000 µg Vitamin B_{12}. Zu einer Dauersubstitution muß man dann täglich 300 µg oral verabreichen, um den notwendigen B_{12}-Bedarf von etwa 2 - 3 µg täglich zu decken (77).

Die Blut-Liquorschranke ist für Vitamin B_{12} nahezu impermeabel. Nach HEINRICH beträgt das Konzentrationsverhältnis von Vitamin B_{12} im Serum zum Liquor ca. 6000 : 1 (89). Deswegen kann in Fällen, die nach hochdosierter i. m. Therapie keine Besserung zeigen, eine intra-thekale Vitamin B_{12}-Gabe versucht werden. Über Erfolge wurde berichtet (134, 165).

Es soll noch einmal hervorgehoben werden, daß die parenterale Substitutionstherapie zeitlebens durchgeführt werden muß, da es nach Absetzen der Vitamin B_{12}-Gaben unerbittlich zum Fortschreiten des Entmarkungsprozesses kommen wird.

Dies stößt in der Praxis oft auf Schwierigkeiten. Unser Patient G. L. (Fall 11), bei dem es unter Vitamin B_{12}-Therapie zur fast vollständigen Rückbildung der neurologischen Symptomatik kam, wurde im Anschluß an den stationären Aufenthalt in Kur geschickt. Dort wurde er als "B_{12}-süchtig" bezeichnet, weil er, von uns über die Notwendigkeit der Therapie aufgeklärt, nach dem Medikament verlangte. Man unterbrach die kostspielige Behandlung, die bei "vegetativen Beschwerden" eines "Süchtigen" nicht indiziert sei.

Vitamin B_{12} ist selbst in sehr großen Mengen nicht toxisch (58, 158, 176).

IX Zusammenfassung

1. Die ätiologischen Faktoren, die zur Entstehung eines Vitamin B_{12}-Mangels führen, wurden dargestellt, wobei die neueren Erkenntnisse einer Antikörper-bedingten Blockierung der Vitamin B_{12}-Resorption sowie die mögliche Interferenz von Antivitaminen besonders berücksichtigt wurden. Chemie und Metabolismus von Vitamin B_{12} fanden ihre ausführliche Besprechung, um Hypothesen über die Ursache der funikulären Entmarkung darlegen zu können.

2. Es folgt eine ausführliche Darstellung der verschiedenen diagnostischen Verfahren, die zur Feststellung eines Vitamin B_{12}-Mangels zur Verfügung stehen.

Von 1962 bis 1969 wurde am Institut für Biophysik in Homburg/Saar bei 366 Patienten ein Vitamin B_{12}-Ganzkörperretentions-Test durchgeführt. 205 Patienten wurden dazu von der Universitäts-Nervenklinik überwiesen. Bei rund einem Viertel der untersuchten Patienten war die Resorption von Vitamin B_{12} mit weniger als 25 % eindeutig pathologisch. Darunter befanden sich auch 46 Patienten der Universitäts-Nervenklinik.

3. Bei 47 Patienten der Universitäts-Nervenklinik Homburg/ Saar wurde von 1962 bis zur Mitte des Jahres 1969 die Diagnose einer funikulären Myelose beziehungsweise einer B_{12}-avitaminotischen Psychose gestellt. Das Krankengut wurde einer kritischen, ausführlichen Besprechung unterzogen.

39 Patienten kamen bereits innerhalb der ersten beiden Jahre nach Erkrankungsbeginn zu uns in die Klinik. Das Durchschnittsalter dieser Patienten lag bei 50 Jahren. Fast die Hälfte der Patienten hatte eine auffällige "Magenanamnese". 7 Patienten waren bereits am Magen operiert.

11 Patienten hatten einen normaciden Magensaft, bei 10 von diesen wurde ein Ganzkörperretentions-Test durchgeführt. Es ergaben sich in jedem Fall pathologische Resorptionsverhältnisse für Vitamin B_{12}. Die häufigsten neurologischen Symptome waren: Parästhesien-Störungen der Tiefensensibilität - motorische Schwäche. Wir fanden sie bei 80 % unserer Patienten.

Das Blutbild war bei 27 Patienten vollkommen unauffällig; 20 Patienten hatten eine Anämie, die nur in sechs Fällen als hyperchrom zu bezeichnen war.

Im Liquor konnten keine spezifischen Veränderungen nachgewie-

sen werden.

Bei 29 Patienten wurde ein EEG abgeleitet, 9 Befunde lagen im Normbereich.

28 Patienten wiesen psychische Störungen auf, die sich von leichten bis zu schweren Symptomen einer körperlich begründbaren Psychose erstreckten.

4 Patienten unseres Krankengutes zeigten eine ausschließlich psychiatrische Symptomatik.

X Schrifttum

1. ABELS, J., VEGTER, J. J. M., WOLDRING, M. G., JANS, J.H. und NIEWEG, H. O.: The physiologic mechanism of vitamin B 12 absorption. Acta med. scand. 165 (1959): 105-113

2. ADAMS, P., CHALMERS, T. M., FOULDS, W. S. und WITHEY, J. L.: Megaloblastic anaemia and vision. Lancet II (1967): 229-231

3. ADDISON, TH.: Anemia: Disease of the suprarenal capsules. London Med. Gaz. 8 (1849): 517-518

4. ALEXANDER, W. F.: Pathomorphology of the nervous system in vitamin B 12-deficiency. In: Vitamin B 12 und Intrinsic Faktor. 1. Europäisches Symposion, Hamburg 1956. Hrsg. Heinrich, H. C., Stuttgart: Enke 1957

5. ALLCOCK, E.: Absorption of vitamin B 12 in man following extensive resection of the jejunum, ileum and colon. Gastroenterology 40 (1961): 81-85

6. ARDEMAN, S. und CHANARIN, I.: A method for the assay of human gastric intrinsic factor and for the detection and titration of antibodies against intrinsic factor. Lancet II (1963): 1350-1354

7. ARDEMAN, S. und CHANARIN, I.: Assay of gastric intrinsic factor in the diagnosis of Addisionian pernicious anaemia. Brit. J. Haemat. II (1965): 305-314

8. ARNSTEIN, H. R. V.: The metabolic functions of folic acid and vitamin B 12. Ser. Haematol. 3 (1965): 38-47

9. ASHWORTH, L. A. E., ENGLAND, J. M., FISHER, J. M. und TAYLOR, K. B.: A new method for detection and measurement of intrinsic factor antibodies. Lancet II (1967): 1160-1164

10. BALAZS, V., SZALMA, J., FROEHLICH, M. M.: Autoantikörper bei der Anaemia perniciosa und bei anderen Säuremangel-Zuständen. Med. Welt (1966): 525-529

11. BECK, W. S.: The metabolic function of vitamin B 12. New. Engl. J. Med. 266 (1962): 765-771, 814-817

12. Die Bestimmung der Vitamin B 12-Resorption unter Anwendung von Radio-Cobalamin. Radiochemical Centre: Amersham 1968 (RCC Med. Monogr. No. 6.)

13. BIRKET-SMITH, E.: Neurological disorders in vitamin B 12-deficiency with normal B 12-absorption. Dan. med. Bull. 12 (1965): 158-162

14. BJÖRKENHEIM, B.: Optic neuropathy caused by vitamin B 12 deficiency in carriers of the fish tapeworm Diphyllobothrium latum. Lancet I (1966): 688-690

15. BLAKELEY, R. L.: Cobamides and ribonucleotide reduction. I. Cobamide stimulation of ribonucleotide reduction in extracts of Lactobacillus leichmannii. J. biol. Chem. 240 (1965): 2173-2180

16. BLEIFELD, W. und GEHRMANN, G.: Vitamin B 12-Resorptionsstörung bei PAS-Therapie. Dtsch. med. Wschr. 90 (1965): 1765-1767

17. BODECHTEL, G.: Die Krankheiten des Rückenmarks. In: Handbuch der Inneren Medizin V, 2. Hrsg.: v. Bergmann, G. und Staehelin, R. Berlin: Springer 1939

18. BODECHTEL, G. und SCHRADER, A. Die Erkrankungen des Rückenmarks. In: Handbuch der Inneren Medizin V, 2. Hrsg.: v. Bergmann, G., Frey, W. und Schwieck, H. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1953

19. v. BONSDORFF, B. und GORDIN, R. Antianemic activity of dried fish tapeworm; Diphyllobothrium latum and pernicious anemia. Acta med. Scand. (supp. 266) 142 (1952): 283-292

20. BOOTH, C. C., MACINTYRE, I. und MOLLIN, D. L.: Nutritional problems associated with extensive lesions of the small intestine in man. Quart. J. Med. 33 (1964): 401-420

21. BOOTH, C. C. und MOLLIN, D. L.: Plasma, tissue and urinary radioactivity after oral administration of ^{56}Co - labelled vitamin B 12. Brit. J. Haemat. II (1956): 223-236

22. BOOTH, C. C. und MOLLIN, D. L.: The site of absorption of vitamin B 12 in man. Lancet I (1959): 18-21

23. BRAIN, W. R.: Diseases of the nervous system. London: Oxford University Press 1962

24. BRAUNSTEINER, H.: Krankheiten des Blutes. In: Lehrbuch der Inneren Medizin I. Hrsg.: Dennig, H. Stuttgart: Thieme 1966

25. BREMER, F. W.: Funikuläre Spinalerkrankung. In: Handbuch der Neurologie. Hrsg.: Bumke, O., Foerster, O. XIII. Berlin: Springer 1936

26. BROSER, F.: Polyneuritiden und funikuläre Myelosen nach Contergan-Gebrauch. Med. Klin. 57 (1962): 53-57

27. CAMBIER, J. und MASSON, M.: Manifestations nerveuses des carences en vitamin B 12. Presse méd. 70 (1962): 767-768, 818-821

28. CARMEL, R., ROSENBERG, A. H., LAU, K. S., STREIFF, R. R. und HERBERT, V.: Vitamin B 12 uptake by human small bowel homogenate and its enhancement by intrinsic factor. Gastroenterology 56 (1969): 548-555

29. CASSIRER: Fall von pellagraähnlicher Erkrankung. Demonstration. Zbl. ges. Neurol. Psychiat. 35 (1924): 161-162

30. CASTLE, W. B.: Observations on the etiologic relationship of achylia gastrica to pernicious anemia. I. The effect of the administration to patients with pernicious anemia of the contents of the normal human stomach recovered after the ingestion of beef muscle. Amer. J. med. Sci. 178 (1929): 748-764

31. CASTLE, W. B. und TOWNSEND, W. C.: Observations on the etiologic relationship of achylia gastrica to pernicious anemia. II. The effect of the administration to patients with pernicious anemia of beef muscle after incubation with normal human gastric juice. Amer. J. med. Sci. 178 (1929): 764-777

32. CASTLE, W. B., HEATH, C. W., STRAUSS, M. B. and HEINLE, R. W.: Observations on the etiologic relationship of achylia gastrica to pernicious anemia. VI. The site of interaction of food (extrinsic) and gastric (intrinsic) factors; failure of in vitro incubation to produce a thermostable hemopoietic principle. Amer. J. med. Sci. 194 (1937): 618-625

33. CASTRILLON-OBERNDORFER, W. L.: Anwendung des Schilling-Tests bei einigen internen und neurologischen Krankheiten. Med. Welt (1962): 1443-1446

34. CASTRILLON-OBERNDORFER, W. L.: Beitrag zur Pathogenese diabetischer Komplikationen. Therapiewoche 19 (1969): 1622-1625

35. CASTRILLON-OBERNDORFER, W. L.: Vitamin B 12 - Resorptionsstörungen bei Gastroenteropathien. Med. Klin. 64 (1969): 740-747

36. CASTRILLON-OBERNDORFER, W. L. u. BUNDSCHU, H. D.: Vitamin B 12 - Resorptionsstörung bei Hypocalcämie. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 74 (1968): 611-614

37. CASTRILLON-OBERNDORFER, W. L. und STÜBER, H.: Vitamin B 12- und Vitamin B 6-Mangel sowie Hyperthyreose bei der sogenannten diabetischen Polyneuropathie. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 72 (1967): 1185-1188

38. CASTRILLON-OBERNDORFER, W. L., STÜBER, H., FINKE, J., HOFFMANN, P., REISCHLE, W. und OLDENKOTT, P.: Urinexkretionstest mit radioaktivem Vitamin B 12 (Schilling-Test) bei internen, neurologischen und psychiatrischen Krankheiten. In: Radioisotope in der Gastroenterologie. Hrsg.: Hoffmann, G., Delaloye, B. Stuttgart: Schattauer 1967

39. COOPER, B. A.: The uptake of Co^{57}-labeled vitamin B 12 by everted sacs of intestine in vitro. Medicine 43 (1964): 689-696

40. COOPER, B. A., YATES, T. und WHITE, J. J.: Studies with antibody to human intrinsic factor indicating absence of it from human portal blood during B 12 - absorption. Clin. Res. 14 (1966): 314

41. COX, E. V. und WHITE, A. M.: Methylmalonic acid excretion. An index of vitamin B 12 deficiency. Lancet II (1962): 853-855

42. DOSCHERHOLMEN, A. und HAGEN, P. S.: A dual mechanism of vitamin B 12 plasma absorption. J. clin. Invest. 36 (1957): 1551-1557

43. EISENLOHR: Über primäre Atrophie der Magen- und Darmschleimhaut und deren Beziehung zu schwerer Anämie und Rückenmarkserkrankung. Dtsch. med. Wschr. 13 (1892): 1105-1107

44. ERBSLÖH, F.: Differentialdiagnose der Stoffwechselerkrankungen des Zentralnervensystems (Degeneration). In: Differentialdiagnose neurologischer Krankheitsbilder. Hrsg.: Bodechtel, G. Stuttgart: Thieme 1963

45. ERBSLÖH, F.: Funikuläre Spinalerkrankung. In: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie. XIII/2,B Hrsg.: Uehlinger, E. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1958

46. ERBSLÖH, F., ABEL, M. und KOHLMEYER, K.: Der funikuläre Symptomenkomplex als führendes neurologisches Krankheitsbild bei Malabsorption. Med. Klin. 64 (1969): 679-688

47. FISCHER, J. und WOLF, R.: Nuklearmedizinische Diagnostik in der Hämatologie. Farbwerke Hoechst 1969

48. FISHER, J. M., TAYLOR, K. B.: Antibodies to intrinsic factor in gastric juice of pernicious anemia patients. Clin. Res. 14 (1966): 296

49. FISHER, J. M., REES, C. und TAYLOR, K. B.: Intrinsic factor antibodies in gastric juice of pernicious anemia patients. Lancet II (1966): 88-89

50. FÖLSCH, E., SCHULTZ, R., WOHLENBERG, H.: Hämatologische Erkrankungen. In: Innere Medizin II. Hrsg.: Schettler, G. Stuttgart: Thieme 1969

51. FOLEY, T. H., JONES, N. F. und CLAPHAM, W. F.: Renal clearance of ^{57}Co-Cyanocobalamin. Lancet II (1965): 86-88

52. FRASER, T. N.: Cerebral manifestations of Addisonian pernicious anemia. Lancet II (1960): 458-459

53. FREEMAN, A. G. und HEATON, J. M.: The aetiology of retrobulbar neuritis in Addisonian pernicious anemia. Lancet II (1961): 908-911

54. GANATRA, R. D., SUNDARAM, K., DESAI, K. B. und GAITONDE, B. B.: Determination of absorption of vitamin B 12 by a double isotope tracer technique. J. nucl. Med. 6 (1965): 459-464

55. GÄNSSLEN, M.: Erfolge und Indikationen des injizierbaren Leberextraktes. Dtsch. med. Wschr. 57 (1931): 1926-1930

56. GERCKEN, A., WIECK, H. H., PRIBILLA, W. und STAMMLER, A.: Klinische Untersuchungen über die Herkunft der funikulären Spinalerkrankung. Med. Welt (1964): 1611-1616

57. GEYER, K. H.: Das Spätstadium der funikulären Spinalkrankheit. Münch. med. Wschr. 105 (1963): 1641-1648

58. GEYER, K. H.: Die Therapie der funikulären Spinalerkrankung. In: Therapie der Nervenkrankheiten. Hrsg.: Hartmann-v. Monakow, K. Basel-New York: Karger 1969

59. GIRDWOOD, R. H.: Abnormalities of vitamin B 12 and folic acid metabolism - their influence on the nervous system. Proc. Nutr. Soc. 27 (1968):101-107

60. GLASS, G. B. J., BOYD, L. J., GELLIN, G. A. und STEPHANSON, L.: Uptake of radioactive vitamin B 12 by the liver in humans; test for measurement of intestinal absorption of vitamin B 12 and intrinsic factor activity. Arch. Biochem. Biophys. 51 (1954): 251-257

61. GLASS, G. B. J.: Intrinsic factor: properties and physiology. Ser. Haematol. 3 (1965): 61-90

62. GRÄSBECK, R.: Intrinsic factor and the transcobalamins. Scand. J. clin. Lab. Invest. Suppl. 95 (1967): 7-18

63. GRÄSBECK, R., KANTERO, I. und SIURALA, M.: Influence of calcium ions on vitamin B 12 absorption in steatorrhoea and pernicious anaemia. Lancet I (1959): 234

64. GRÄSBECK, R. und KVIST, G.: Kongenitale spezifische Vitamin B 12 -Malabsorption mit Proteinurie. Münch. med. Wschr. 109 (1967): 1936-1944

65. GRÄSBECK, R. und NYBERG, W.: Inhibition of radiovitamin B 12 absorption by ethylenediaminetetraacetate (EDTA) and its reversal by calcium ions. Scand. J. clin. Lab. Invest. 10 (1958): 448

66. GRENZMANN, M.: Über die funikuläre Spinalerkrankung als B 12 - Avitaminose in Abhängigkeit von der Magensekretion. Med. Diss. Univ. Bonn 1960

67. GULLBERG, R., KISTNER, S., BOETTIGER, L. E. und EVALDSSON, U.: Precipitating serum antibodies to intrinsic factor in pernicious anemia. Acta med. scand. 180 (1966): 87-94

68. HALL, B. E., KRUSEN, F. H. und WOLTMANN, H. W.: Vitamin B 12 and coordination exercises for combined degeneration of the spinal cord in pernicious anemia. J. Amer. med. Ass. 141 (1949): 257-260

69. HALSTED, J. A., CARROIL, J. und RUBERT, S.: Serum and tissue concentration of vitamin B 12 in certain pathologic states. New Engl. J. Med. 260 (1959): 575-580

70. HANSEN, H. J., MILLER, O. N. und TAN, C. H.: Assay of the autohumoral antibody that neutralizes the vitamin B 12 combining site of intrinsic factor in serum from patients with pernicious anemia. Amer. J. clin. Nutr. 19 (1966): 10-16

71. HARTL, W., GENTH, E. und WALDECK, H. H.: Autoimmunphänomene bei perniziöser Anämie und bei atrophischer Gastritis. Dtsch. med. Wschr. 93 (1968): 641-652

72. HEINIVAARA, O. und PALVA, I. P.: Malabsorption of vitamin B 12 during treatment with para-aminosalicylic acid. A preliminary report. Acta med. scand. 175 (1964): 469-471

73. HEINIVAARA, O. und PALVA, I. P.: Malabsorption and deficiency of vitamin B 12 caused by treatment with para-aminosalicylic acid. Acta med. scand. 177 (1965): 337-341

74. HEINLE, R. W., WELCH, A. D., SCHARF, V., MEACHAM, G. C. und PRUSOFF, W. H.: Studies of excretion (and absorption) of Co^{60}-labelled vitamin B 12 in pernicious anaemia. Trans. Ass. Amer. Phycns 65 (1952): 214-222

75. HEINRICH, H. C.: Die biochemischen Grundlagen der Diagnostik und Therapie der Vitamin B 12 - Mangelzustände (B 12-Hypo- und Avitaminosen) des Menschen und der Haustiere; Untersuchungen zum Vitamin B 12 - Stoffwechsel des Menschen während der Gravidität und Lactation. Klin. Wschr. 32 (1954): 205-209

76. HEINRICH, H. C.: Die Gesamtkörper-Radioaktivitätsmessung in medizinischer Forschung und klinischer Diagnostik. Therapiewoche 17 (1967): 1099-2121

77. HEINRICH, H. C.: Die experimentellen Grundlagen einer hochdosierten oralen Vitamin B 12 - Therapie beim Menschen. Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. N.F. 25 (1967): 1-24

78. HEINRICH, H. C.: Radio - Vitamin B 12 in der klinischen Diagnostik. In: Künstliche radioaktive Isotope in Physiologie, Diagnostik und Therapie II. Hrsg.: Schwiegk, H., Turba, F. Berlin - Göttingen - Heidelberg: Springer 1961

79. HEINRICH, H. C.: Biochemische Kriterien der Diagnose und Therapie von Vitamin B 12 - Hypo- und Avitaminosen. In: B-Vitamine. Hrsg.: v. Kress, H., Blum, K. U. Stuttgart: Schattauer 1966

80. HELGE, H., SCHÄFER, H. und KOEPPE, P.: Die Vitamin B 12 - Resorption bei Kindern mit Malabsorptionssyndrom: Anwendung des Ganzkörperzählers für ^{58}Co-Messungen im Nanocuriebereich. Vortrag, 67. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde, Saarbrücken 1969

81. HENDERSON, J. G., STRACHAN, R. W., BECK, J. S., DAWSON, A. A. und DANIEL, M.: The antigastric - antibody test as a screening procedure for vitamin B 12 deficiency in psychiatric practice. Lancet II (1966): 809-813

82. HENNEBERG, H.: Über "funiculäre Myelitis" (combinirte Strandegeneration). Arch. Psychiat. Nervenkr. 40 (1905): 222-251

83. HENNEBERG, R.: Atypische Formen der funikulären Myelitis. Klin. Wschr. 3 (1924): 970-975

84. HERBERT, V.: Diagnostic and prognostic values of measurement of serum vitamin B 12-binding-proteins. Blood 32 (1968): 305-312

85. HERBERT, V.: Mechanism of intrinsic factor action in everted sacs of rat small intestine. J. clin. Invest. 38 (1959): 102-109

86. HERBERT, V. und CASTLE, W. B.: Intrinsic factor. New Engl. J. Med. 270 (1964): 1181-1185

87. HODGKIN, D. C., PICKWORTH, J. und ROBERTSON, J. H.: Structure of vitamin B 12. Nature (Lond.) 176 (1955): 325-328

88. HOEDEMAEKER, P. J., ABELS, J., WACHTERS, J. J., ARENDS, A. und NIEWEG, H. O.: Investigations about the site of production of Castle's gastric intrinsic factor. Lab. Invest. 13 (1964): 1394-1399

89. v. HOLT, C. und HEINRICH, H. C.: Isotope bei Untersuchungen an Vitaminen. In: Künstliche radioaktive Isotope in Physiologie, Diagnostik und Therapie 1. Hrsg.: Schwiegk, H., Turba, F. Berlin - Göttingen - Heidelberg: Springer 1961

90. HUFFMANN, G.: Schwerwiegende Folgen durch das Verkennen einer funikulären Spinalerkrankung. Med. Welt (1966): 157-158

91. HUGHES, J. T.: Pathology of the spinal cord. London: Lloyd-Luke (Medical Books) 1966

92. HURLIMANN, J. und ZUBER, C.: Vitamin B 12 - binders in human body fluids. I. Antigenic and physico-chemical characteristics. Clin. exp. Immunol. 4 (1969): 125-140

93. HURST, A. F. und OXON, M. D.: The pathogenesis of subacute combined degeneration of the spinal cord with special reference to its connection with Addison's (pernic.) anaemia, achlorhydria and intestinal infection. Brain 48 (1925): 218-232

94. IMRIE, M. H. und SCHILLING, R. F.: Studies of antibodies to intrinsic factor. J. Lab. clin. Med. 66 (1965): 880

95. IRVINE, W. J.: Immunologic aspects of pernicious anemia. New Engl. J. Med. 273 (1965): 432-438

96. JACOB, E. und SCHILLING, R. F.: A new in-vitro-test for antibody to intrinsic factor-B 12 - complex. Clin. Res. 13 (1965): 412

97. JEFFRIES, G. H., TODD, J. E. und SLEISENGER, M. H.: The effect of Prednisolone on gastric mucosal histology, gastric secretion, and vitamin B 12 absorption in patients with pernicious anemia. J. clin. Invest. 45 (1966): 803-812

98. KAHLER, O. und PICK, A.: Über combinirte Systemerkrankungen des Rückenmarkes. Arch. Psychiat. Nervenkr. 8 (1878): 251-282

99. KAHLKE, W., SANWALD, R., SCHLIERF, G. und WAHL, P.: Stoffwechselerkrankungen. In: Innere Medizin II. Hrsg.: Schettler, G. Stuttgart: Thieme 1969

100. KAHN, S. B., WILLIAMS, W. J., BARNESS, L. A., YOUNG, D., SHAFER, B., VIVACQUA, R. J. und BEAUPRE, E. M.: Methylmalonic acid excretion, a sensitive indicator of vitamin B 12 deficiency in man. J. Lab. clin. Med. 66 (1965): 75-83

101. KANIG, K.: Die Vitamine in der Neurologie. In: Therapie der Nervenkrankheiten. Hrsg.: Hartman-v. Monakow, K. Basel-New York: Karger 1969

102. KAPLAN, M. A., GABUNIYA, R. J., ANDROSOV, N.S. und KUMSKOVA, L. A.: Impaired absorption of vitamin B 12 Co^{58} and Fe^{59} in gastric cancer. Excerpta med. (Amst.) Sect. 23, 6 (1969): 684

103. KARLSON, P.:	Kurzes Lehrbuch der Biochemie. Stuttgart: Thieme 1966
104. KATZ, J. H., DIMASE, J. und DONALDSON, R. M.:	Simultaneous administration of gastric juice-bound and free radioactive cyanocobalamin: rapid procedure for differentiating between intrinsic factor deficiency and other causes of vitamin B 12 malabsorption. J. Lab. clin. Med. 61 (1963): 266-271
105. KRENZ, K.:	Klinische Bedeutung der neueren Vitamin B 12- und Intrinsic-factor-Forschung. Med. Klin. 59 (1964): 125-128
106. KROLL, M.:	Zur Lehre von der funikulären Myelitis. (Über diffuse cerebrospinale Degeneration.) Z. ges. Neurol. Psychiat. 106 (1926): 282-311
107. KUHLBÄCK, B., NYBERG, W. und GRÄSBECK, R.:	The Schilling Test in renal failure. Scand. J. clin. Lab. Invest. 12 (1960): 140-142
108. KUSCHINSKY, G. und LÜLLMANN, H.:	Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie. Stuttgart: Thieme 1970
109. LAWRENCE, CH.:	The heterogeneity of the high molecular weight B 12 binder in serum. Blood 33 (1969): 899-903
110. LEHOCZKY, T., SOS, J. und HALASY, M.:	Altérations neuropathologiques au cours d'experimentations d'avitaminose B 12 chez le rat. Acta neurol. belg. 67 (1967): 116-127
111. LEICHTENSTERN:	Über progressive perniciöse Anämie bei Tabeskranken. Dtsch. med. Wschr. (1884): 849

112. LICHTHEIM, H.: Zur Kenntnis der perniciösen Anämie. Verh. Kongr. inn. Med. 6 (1887): 84-96

113. LOU, H. O. CH. und HANSEN, O. E.: The nervous system in B 12 deficiency in spite of normal absorption. Acta neurol. scand. 43: Suppl. 31 (1967): 63-64

114. LUMSDEN, C. E.: Cyanide leucoencephalopathy in rats and observations on vascular and ferment hypotheses of demyelinating diseases. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 13 (1950): 1 - 15

115. MAYER, R. F.: Peripheral nervefunction in vitamin B 12 deficiency. Arch. Neurol. (Chic.) 13 (1965): 355-362

116. MC GUIGAN, J. E.: Affinity and strength of binding of vitamin B 12 by intrinsic factor. Clin. Res. 14 (1966): 302

117. MEIISEL, P., BUBLITZ, G. und PESCH, H. U.: Die Radio-Vitamin B 12 Resorption bei partieller Magenresektion sowie nach parenteraler Vitamin B 12 Belastung. Med. Welt (1966): 2665-2667

118. MINNICH, W.: Zur Kenntnis der im Laufe der perniciösen Anämie beobachteten Spinalerkrankung. Z. klin. Med. 21 (1892): 25-60

119. MINNICH, W.: Zur Kenntnis der im Laufe der perniciösen Anämie beobachteten Spinalerkrankung. Z. klin. Med. 21 (1892): 264-314

120. MINNICH, W.: Zur Kenntnis der im Laufe der perniciösen Anämie beobachteten Spinalerkrankung. Z. klin. Med. 22 (1893): 60-86

121. MINOT, G. R. und MURPHY, W. P.: Treatment of pernicious anemia by a special diet. J. Amer. med. Ass. 87 (1926): 470-476

122. MODES, U.: Zur Ätiologie der funikulären Spinalerkrankung. Z. ges. Neurol. Psychiat. 78 (1922): 291-299

123. MOLLIN, D. L.: Vitamin B 12 metabolism in man using cobalt 58 (^{58}Co) as a tracer. Proc. roy. Soc. Med. 55 (1962): 141-145

124. NONNE, M.: Beiträge zur Kenntnis der im Verlauf der perniciösen Anämie beobachteten Spinalerkrankungen. Arch. Psychiat. Nervenkr. 25 (1893): 421-449

125. NONNE, M.: Rückenmarksuntersuchungen in Fällen von perniciöser Anämie, von Sepsis und von Senium, nebst Bemerkungen über Marchi-Veränderungen bei acut verlaufenden Rückenmarksprocessen. Dtsch. Z. Nervenheilk. 14 (1899): 192-241

126. OELKERS, V.: Wurminfektionen des Menschen. Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. 19 (1963): 334-379

127. OKUDA, K. und SASAYAMA, K.: Effects of ethylenediaminetetraacetate and metal ions in intestinal absorption of vitamin B 12 in man and rats. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) 120 (1965): 17-20

128. OLIVARIUS, B. de F. und ROOS, D.: Myelopathy following partial gastrectomy. Acta neurol. scand. 44 (1968): 347-362

129. PESCH, H. U.: Untersuchungen mit radioaktivem Vitamin B 12.
Med. Diss. Freie Univ. Berlin 1965

130. PETERS, G.: Spezielle Pathologie der Krankheiten des zentralen und peripheren Nervensystems.
Stuttgart: Thieme 1951

131. PETTAVEL, J. und JEANNET, E.: Polypose gastrique, anémie de Biermer et cancer d'estomac.
Gastroenterologia (Basel) 98 (1962): 170-180

132. PRIBILLA, W.: Der Schilling-Test.
Dtsch. med. Wschr. 92 (1967): 1774-1776

133. PRIBILLA, W.: Die Anwendung von radioaktivem Vitamin B 12 in der Klinik.
Folia haemat. (Frankfurt) N. F. 6 (1961): 192-209

134. PRIBILLA, W.: Der Vitamin B 12 - Stoffwechsel und seine Störungen.
Blut 8 (1962): 487-501

135. PRIBILLA, W.: Intrinsic-factor. (Eine Übersicht)
Mat. Med. Nordm. 18 (1966): 193-203

136. PRIBILLA, W., GERCKEN, A., WIECK, H. H. und STAMMLER, A.: Über den Wert des Urinsekretionstests mit radioaktivem Vitamin B 12 für die Diagnose und Differentialdiagnose der funikulären Spinalerkrankung.
Dtsch. med. Wschr. 88 (1963): 2369-2373

137. POSTH, H. E., PRIBILLA, W. und FAILLARD, H.: Vitamin B 12 - Resorptionsstörungen nach totaler und partieller Gastrektomie.
Med. Klin. 57 (1962): 789-793

138. ROBERTSON, W. F.: Thalidomide and vitamin B deficiencey.
Brit. med. J. 1 (1962): 792-793

139. RODBRO, P., DIGE PETERSEN, H. SCHWARTZ, M. und DALGAARD, O. Z.: Effect of steroids on gastric mucosal structure and function in pernicious anemia. Acta med. scand. 181 (1967): 445-452

140. ROSSMANN, H.: Vitamin-B 12 - Resorption bei der sogenannten Tabak-Amblyopie. Dtsch. med. Wschr. 95 (1970): 419-420

141. RUSSEL, J. S. R., BATTEN, F. E. und COLLIER, J.: Subacute combined degeneration of the spinal cord. Brain 23 (1900): 39-100

142. SAMLOFF, I. M., KLEINMAN, M. S., TURNER, M. D., SOBEL, M. V. und JEFFRIES, G. H.: Studies of binding and blocking antibodies to intrinsic factor. Gastroenterology 52 (1967): 1141

143. SCHADE, S. G., FEICK, P., MUCKERHEIDE, M. und SCHILLING, R. F.: Occurrence in gastric juice of antibody to a complex of intrinsic factor and vitamin B 12. New Engl. J. Med. 275 (1966): 523-531

144. SCHADE, S. G., ABELS, J. und SCHILLING, R. F.: Studies on antibody to intrinsic factor. J. clin. Invest. 46 (1967): 615-620

145. SCHEID, W.: Lehrbuch der Neurologie. Stuttgart: Thieme 1966

146. SCHERER, H. J.: Funikuläre Spinalerkrankung mit schwerer Beteiligung des Großhirnmarkes und Opticusveränderungen bei fünf Pavianen. Z. ges. Neurol. Psychiat. (Orig.) 141 (1932): 212-234

147. SCHERER, H. J.: Vergleichende Pathologie des Nervensystems der Säugetiere. Leipzig: Thieme 1944

148. SCHILLING, R. F.: Intrinsic factor studies. II. The effect of gastric juice on the urinary excretion of radioactivity after administration of radioactive vitamin B 12. J. Lab. clin. Med. 42 (1953): 860-866

149. SCHOB, F.: Disseminierte konfluierende Sklerose des Hemisphärenmarklagers des Affen kombiniert mit systematischer Erkrankung des Sehnerven sowie der Hinterwurzeln und Hinterstränge. Z. ges. Neurol. Psychiat. (Orig.) 135 (1931): 95-130

150. SCHRÖDER, P.: Die funikuläre Sklerose (Strangsklerose) des Rückenmarks. Dtsch. med. Wschr. 49 (1923): 144-146

151. SCHULTZE, F.: Historische Notiz über Degenerationsherde in der weißen Substanz bei Leukämie und über Degenerationsherde im Rückenmark bei Zehrkrankheiten. Dtsch. Z. Nervenheilk. 11 (1897): 162-163

152. SHEARMAN, D. J. C., FINLAYSON, N. D. C., WILSON, R. und SAMSON, R. R.: Carcinoma of the stomach and early pernicious anaemia. Lancet II (1966): 403-407

153. SIMPSON, J. A.: The neuropathies. In: Modern trends in neurology 3. Hrsg.: Williams, D. London: Butterworths 1962

154. SMITH, A. D. M.: Retrobulbar neuritis in addisonian pernicious anaemia. Lancet I (1961): 1001-1002

155. SMITH, E. L.: Vitamin B 12. London: Methuen & Co 1965

156. SOLLBERG, G.: Seltenere neurologische Syndrome und Verlaufsformen der B 12 - Avitaminose. Med. Welt (1959): 341-348

157. SPATZ, R.: Die funikuläre Spinalerkrankung. Münch. med. Wschr. 111 (1969): 550-551

158. SPATZ, R.: Perniziöse Anämie - Funikuläre Spinalerkrankung - Perniciosa - Psychose. Nervenarzt 40 (1969): 475-481

159. SPATZ, R., WENDEROTH, U. und FREY, K. W.: Diagnostik der Vitamin-B 12 - Mangelkrankheiten unter besonderer Berücksichtigung des Schilling-Tests. Münch. med. Wschr. 110 (1968): 1471-1473

160. SPIELMEYER, W.: Histopathologie des Nervensystems I. Berlin: Springer 1922

161. SPIELMEYER, W.: Die Diagnose "Entzündungen" bei Erkrankungen des Nervensystems. Z. ges. Neurol. Psychiat. (Orig.) 25 (1914): 543-563

162. SPIES, T. D. und STONE, R. E.: Liver extract, folic acid, and thymine in pernicious anaemia and subacute combined degeneration. Lancet I (1947): 174-176

163. SULLIVAN, L. W., HERBERT, V. und CASTLE, W. B.: In vitro assay for human intrinsic factor. J. clin. Invest. 42 (1963): 1443-1458

164. SUREAU, B., BERROD, J., MARTIN, L. und FOISIL, L.: L'hydroxocobalamine - Vitamine B 12 retard naturelle. Presse méd. 70 (1962): 1388-1390

165. ULBRICHT, W.: Intrathekale Vitamin B 12 - Anwendung bei neurologischen Erkrankungen. Dtsch. med. J. 17 (1966): 481-483

166. VEEGER, W., ABELS, J., HELLEMANS, N. und NIEWEG, H. O.: Effect of sodium bicarbonate and pancreatin on the absorption of vitamin B 12 and fat in pancreatic insufficiency. New Engl. J. Med. 267 (1962): 1341-1344

167. VELDE, K., HOEDEMAEKER, P. J., ANDERS, G.J.P.A., ARENDS, A. und NIEWEG, H. O.: A comparative morphological and functional study of gastritis with and without antibodies. Gastroenterology 51 (1966): 138-148

168. VOSS, R.: Zur Klinik und Morphologie der mit Psychose verlaufenden funikulären Spinalerkrankung. Med. Diss. Univ. Düsseldorf 1967

169. WALLER, H. D. und CASTRILLON-OBERNDORFER, W. L.: Megaloblastäre Anämien bei Magen-Darm-Erkrankungen. Therapiewoche 18 (1968): 416-428

170. WANGEL, A. G. und SCHILLER, K. F. R.: Diagnostic significance of antibody to intrinsic factor. Brit. med. J. 1 (1966): 1274-1276

171. WARNATZ, H.: Autoaggression. In: Therapeutische Berichte 2/69. Hrsg.: Bayer Leverkusen 1969

172. WESTPHAL, C.: Über combinirte (primäre) Erkrankungen der Rückenmarksstränge. Arch. Psychiat. Nervenkr. 8 (1878): 469-513

173. WHITE, A. M. und COX, E. V.: Methylmalonic acid excretion and vitamin B 12 - deficiency in the human. Ann. N. Y. Acad. Sci. 112 (1964): 915-921

174. WIECK, H. H.: Lehrbuch der Psychiatrie. Stuttgart: Schattauer 1967

175. WIECK, H. H.: Funikuläre Spinalerkrankung, die über Jahre nicht erkannt wurde. Med. Welt (1964): 197-198

176. WIECK, H. H.: Die funikuläre Spinalerkrankung in der ärztlichen Praxis. Mat. med. Nordm. 18 (1966): 65-79

177. WIECK, H. H.: Funikuläre Spinalerkrankung und B 12 - avitaminotische Psychose. Med. Klin. 62 (1967): 767-770

178. WIECK, H. H.: Die Lehre von den Funktionspsychosen. Med. Welt (1969): 936-941

179. WIECK, H. H., PRIBILLA, W. und GERCKEN, A.: Die funikuläre Spinalerkrankung als Manifestationsform der B 12 - Avitaminose. Med. Welt (1965): 437-442

180. WIECK, H. H., PRIBILLA, W. und HEERKLOTZ, B.: Funktionspsychosen als Manifestationen der B 12 - Avitaminosen. Dtsch. med. Wschr. 94 (1969): 1473-1476

181. WILD, H. und BLEY, C.: Zur Diagnostik und Therapie der funikulären Spinalerkrankung. Med. Klin. 47 (1952): 368-370

182. WILMANNS, W.: Die Bedeutung von Folsäure und Vitamin B 12 für den Zellstoffwechsel. Dtsch. med. Wschr. 89 (1964): 2093-2098

183. WILSON, J. und LANGMAN, M.J.S.: Relation of sub-acute combined degeneration of the cord to vitamin B 12 deficiency. Nature (Lond.) 212 (1966): 787-789

184. WOHLWILL, F.: Zum Kapitel der pathologisch-anatomischen Veränderung des Gehirns und Rückenmarks bei perniziöser Anämie und verwandten Affektionen. Dtsch. Z. Nervenheilk. 68/69 (1921): 433-480

185. WOHLWILL, F.: Über psychische Störungen bei funikulärer Myelitis (pseudosystematische kombinierte Strangerkrankung). Z. ges. Neurol. Psychiat. (Orig.) 8 (1912): 293-344

186. WOLTMANN, H. W.: The mental changes associated with pernicious anemia. Amer. J. Psychiat. 3 (1924): 435-449

187. WOODLIFF, H. J. und ARMSTRONG, B. K.: Vitamin B 12 absorption studies: comparison of ^{57}Co and vitamin B 12 plasma levels, urinary excretion and faecal excretion. Med. J. Aust. 1 (1966): 1023-1025

188. WORKMAN, J. B. und RUSCHE, E.: Cobalt-57 labeled vitamin B 12 plasma levels for the differential diagnosis of macrocytic anemias. J. nucl. Med. 7 (1966): 583-588

Herrn Professor Dr. med. H.-H. Meyer, Direktor der Universitäts-Nervenklinik Homburg/Saar, bin ich für die freundliche Überlassung des Themas sehr dankbar.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. W. Werner, der mir bei der Abfassung der Arbeit jederzeit seine Anleitung gegeben und mich beraten hat.

Lebenslauf

Am 12. November 1941 wurde ich als Sohn des Bankkaufmanns Fritz Rößler und seiner Ehefrau Agnes, geb. Haas, in Karlsruhe geboren. Dort besuchte ich ab 1948 die Volksschule. 1953 kam ich in das humanistische Bismarck-Gymnasium in Karlsruhe, von dem ich 1955 an das naturwissenschaftliche Max-Planck-Gymnasium in Karlsruhe-Rüppurr überwechselte. An diesem legte ich 1962/63 meine Reifeprüfung ab.

Bis 1965 diente ich bei der Bundeswehr als Soldat auf Zeit, zuletzt im Dienstgrad eines Leutnants.

Im Sommersemester 1965 begann ich an der Universität des Saarlandes das Studium der Medizin. Nach zwei Semestern legte ich dort 1966 die naturwissenschaftliche Vorprüfung und nach fünf Semestern im Sommer 1967 die ärztliche Vorprüfung ab. Im Juli 1970 begann ich mein medizinisches Staatsexamen.